



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de derivados de 5(6)-aminobenzimidazoles y derivados de 1,2,6-triazaciclonoatrieno, 1,2,6-triazaciclodecatrieno y 1,2,6,-triazacicloundecatrieno, dentro del contexto de la química verde y evaluación de su actividad antimicrobiana

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Ricardo Alfredo Luna Mora

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

Noviembre

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

Síntesis de derivados de 5(6)-aminobenzimidazoles y derivados de 1,2,6-triazaciclonoctatrieno, 1,2,6-triazaciclododecatrieno y 1,2,6-triazacicloundecatrieno, dentro del contexto de la química verde y evaluación de su actividad antimicrobiana

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. Ricardo Alfredo Luna Mora

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán



**Posgrado
Ciencias
Químicas**

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, Noviembre 2018

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LOS SIGUIENTES LABORATORIOS:

Laboratorio Química Orgánica 121 FES-Cuautitlán Campo 1. Síntesis Química

Laboratorio 6. UIM (Unidad Interdisciplinaria Médica). Unidad de Microbiología. Campo 4. Pruebas contra levaduras y bacterias

Laboratorio 206 Edificio F, Facultad de Química. Departamento de Biología. Pruebas anticancerígenas.

Los datos espectroscópicos fueron obtenidos en:

Laboratorios de Servicios Analíticos del *Instituto de Química* de la UNAM

Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAI). Facultad de Química

Laboratorio 10. UIM (Unidad Interdisciplinaria Médica). Físicoquímica Analítica. Campo 4

Central de Instrumentación de Espectroscopia, EN CB-IPN

A la FES Cuautitlán. Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear.

H. Jurado.

Presidente Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Vocal Dr. Rene Miranda Ruvalcaba

Vocal Dr. Martha Lydia Macías Rubalcava

Vocal Dr. Hiram Isaac Beltran Conde

Secretario Dr. Marcos Hernández Rodríguez



C.P. AGUSTIN MERCADO
Director de Certificación y Control Documental
DGAE

Presente

Me es grato informar que el Comité Académico, en su sesión del 14 de agosto del presente, autorizó a **RICARDO ALFREDO LUNA MORA**, con número de cuenta 92360417, presentar examen para optar por el **Grado de Doctor en Ciencias**, quien defenderá el proyecto de tesis "**Síntesis de derivados de 5(6)-aminobenzimidazoles y derivados de 1,2,6-triazaciclonoatrieno, 1,2,6-triazaciclodecatrieno y 1,2,6-triazacicloundecatrieno, dentro del contexto de la química verde y evaluación de su actividad antimicrobiana**", realizado bajo la tutela del Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.

Presidente Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Vocal Dr. René Miranda Ruvalcaba
Vocal Dra. Martha Lydia Macías Rubalcava
Vocal Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde
Secretario Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Facultad de Química, UNAM - *Castillo B*
FES-Cuautitlán, UNAM *4-12-17*
Instituto de Química, UNAM *04-12-17*
UAM-Cuajimalpa *4-12-17*
Instituto de Química, UNAM *4-10-17*

Nota: Los sinodales deberán haber entregado al alumno y al tutor principal los comentarios escritos de la revisión, en un plazo máximo de 20 días hábiles. De ser el caso, el alumno deberá hacer las correcciones señaladas por los sinodales en un plazo no mayor a 10 días hábiles. Si los sinodales están de acuerdo o no con las correcciones, deberán emitir su voto aprobatorio o no aprobatorio, en un plazo máximo de 10 días hábiles.

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 14 de agosto de 2017.
A t e n t a m e n t e.

DR. LUIS EMILIO ORGAZ BAQUÉ
Coordinador del Programa

Rafael Castillo Bocanegra
12.10.18
17:30h

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

A D-s

Primeramente agradezco a D-s por su ayuda para este trabajo, pues realmente estuvo algo complejo y lleno de altibajos. Gracias D-s por la ayuda que vino generosamente de tu mano.

A mi familia:

A mi papá **José Manuel Luna García**: Pues a pesar de tantas cosas, cuando era niño me pusiste el ejemplo de la responsabilidad y el hacerme ver que si dejo mi palabra puesta hay que cumplirla, lo cual he tratado de hacer desde entonces, aunque no todas las personas se merecen las perlas de uno, pero eso hace saber apreciar a las personas que de verdad valen la pena que uno se encuentra en el camino. Shalom

A mi mamá **Ascensión Juana Mora Ruiz**: Te agradezco por la confianza depositada y brindada en este tiempo lejos de casa, en donde pocas veces tuve contacto contigo, y sobre todo te agradezco por haberme hecho una persona de bien. Donde vaya donde vaya “no agachar la cabeza ante nadie” aunque luego cuesta trabajo hacer eso, he tratado de cumplirlo, gracias por tus oraciones ya que rindieron efecto, que el D-s de nuestros padres, los padres de Israel, te siga bendiciendo a través de nuestro Mesías Yeshua. Todda’ba imma. B’’H. Shalom.

A mi hermano **Luis Alberto Luna Mora**: Por darme la mano cuando lo necesite, y porque a pesar que en este tiempo estuve lejos de casa, en algunos puntos pude demostrarte que ahí estoy contigo, pero que luego no aceptas ayuda y, que fuiste testigo de viva carne que luego en las personas que uno confía no se lo merecen, y que si no están de corazón con el D-s de Israel, entonces no vale la pena darle nuestras fueras y energías, alguna vez lo platicamos “el que trabaja para hombre, recompensa de hombre recibirá”, espero que en lo que nos resta de vida que nos del Eterno D-s de nuestros padres, sepas cuanto te quiero y alguna día puedas aceptarlo, hasta entonces no me queda de otra más que pedir por ti, para que lleguemos juntos al Olam Haba. Shalom ubrajot.

A mis ahora amigos y hermanos (en orden cronológico):

Francisco Barrera Téllez: Cuando decidimos componer nuestro camino, y orar a D-s, al D-s de Avraham, Yitzack y Yacov, al D-s de Yitzrael (Israel), y Padre del Mesías que espera Israel, las cosas cambiaron y no solo seguíamos siendo amigos, sino hermanos y gracias por tus oraciones, las cuales, en una de las evaluaciones fueron de extrema ayuda, de lo cual te estaré eternamente agradecido, y porque con esta dupla hecha, al orar a D-s, todo lo que pedíamos se nos contestaba y realizaba y con un esfuerzo mínimo, gracias por esa amistad y compañerismo que desde aquel momento hasta el día de hoy, día 3 de septiembre del 2018 duro, día que supe tu traición.

Ángeles Torres Reyes: Cuando llegaste y pasaste la puerta del lab, y pediste hacer una estancia en Orgánica vaya que esa estancia fue de largo tiempo, donde aprendiste a que la gente solitaria, no existe y que el recibir ayuda de la gente es bueno pues formas lazos, y porque casi a la par en nuestras peticiones, mientras yo pedía a D-s que me usara para cosas extraordinarias, tu por tu lado pedías que si D-s existía, te lo mostrara también de una manera sobrenatural, y vaya que paso, donde ahora si eres feliz y no solo una persona con añoranzas que parecían lejanas, y porque aprendiste por amor y misericordia de D-s que

el mundo de los vampiros no es bueno, sino todo lo contrario, y digan lo que digan y se diga lo que se diga, tu mejor que nadie eres la que está en una posición de autoridad para decir que esto que escribo es cierto. Bendice a D-s cada vez que puedas y testifica de Él acerca de esto. Hermana mía sigue adelante y no desmayes. Shalom.

Jessica González Carrillo: Mi estimada “señora”, hasta el momento de escribir estas líneas, no eres “señora”, pero si “doña Viri, que cuidaba a sus retoños”, y más en las madrugadas paseando por los parques de Izcalli. Cuando le pedí a D-s antes de conocerte, que usara mis manos si en verdad tenía misericordia de mi persona y de mi alma, y que las usara para bien y sanidad, vaya que D-s escucho, pues tu eres una viva evidencia que las sanidades directas existen por mano de D-s y todo a través de su hijo Yeshua (Jesús), y me da gusto que no solo hayas sido mi alumna, sino que, después de tantas cosas rudas y feas que pasaron, ahora todo quedo atrás y eres mi hermana, de lo cual agradezco a D-s por ello, y cada vez que puedas agradécele a D-s por el mar que conociste. Ahora solo ejerce lo que D-s te ha dado y no dudes porque tú eres testigo misma de lo que D-s puede hacer por medio de tu mano, fortalece tu fe y sigue fiel, no seas repetitiva, sino siempre busca variedad en tus oraciones para que tengas muchas experiencias prácticas y en verdad seas usada por el Eterno, gracias por ser mi amiga. Shalom.

Linda Moreno González: Cuando te vi la primera vez, estabas con tu cigarrote en la mano, y te comente que se te “habría de educar” y tu dijiste “señor conmigo no va a poder” (de lo cual ahora la veo y agradezco a D-s porque efectivamente fue reeducada y para bien) y que nuestra primer plática fue de “existe el licuado de jícama? Y el agua de jícama también existe? O son alucinaciones nada más. Y a partir de ahí, se te presento el verdadero evangelio, el del Mesías judío, Yeshua H'Mashiaj, y viste y sentiste el poderoso brazo de D-s, en tu vida, en sanidad, en santidad y en que Él y solo Él prevalece sobre las tinieblas, por más densas que estén estas, ahora solo cuida lo que el D-s de Israel te ha dado y no lo malgastes, has aprendido que a D-s no se le puede burlar, siempre está viendo lo que uno dice y hace, ahora solo comparte esa verdad que te fue dada y que llegado el momento con gusto has recibido, no lo echas a perder, solo pide con sinceridad y obedece, recuerda que no todo es la familia, sino que hay gente muy necesitada, la cual debe uno ir a traer e ir hasta donde está, nunca se te olvide eso, hasta entonces, sigue la paz, la sencillez y el cariño desinteresado de los necesitados y nunca tomes partido ni ventaja de eso, recuerda que los corazones D-s nos los dio para cuidarlos, no para jugar con ellos. Y aunque ya no este contigo pasado el tiempo, cuando sea necesario te jalare los chinos y te daré tus catres para que seas sana en tu fe y puedas alcanzar lo que se te ha prometido, pues recuerda que todos tus vicios y enfermedades y dolencias también te fueron quitados por ese sacrificio de aquella cruz. Shalom.

Alejandro Martínez Zaldívar: Mi estimado Alejandro, aunque, hasta el momento has sido el último en llegar, espero sigas adelante, y no te dejes arrastrar por las personas de tu pasado, porque hoy en día puedes ver la diferencia de lo que es nocivo de lo que no lo es, la cuestión es que no conoces, hasta el momento, muchas personas no nocivas, por eso extrañas o volteas a ver lo anterior por si es que hay rescate, tú has sido testigo que al confiar y confesar con los demás cosas que te han ocurrido, empezaste a ser sanado y muchas cargas te fueron quitadas y lograste comparar el mundo del ocultismo con el mundo de la luz, y has conocido su diferencia, el llevar al fiesta en paz con todos no es garantía de estar bien primeramente con D-s, luego con uno mismo y luego con el prójimo, sino que las acciones, son las que hacen que uno tenga méritos ante D-s, eso ya lo sabes, y es ahí donde las peticiones son cumplidas y las oraciones contestadas. Se valiente, no cobarde guardando silencio, pues si yo hubiera guardado silencio contigo, estarías igual o peor de como ya estabas, así que ve la diferencia entre hablar y quedarte callado, frente a quien lo necesite. No toda la gente paga bien, pero siempre pidiendo a D-s la guía y el sustento de

su Espíritu dentro de nosotros, e so que nos hace sobrellevar las cosas que luego son dura y pesada carga para nosotros y para otros. Se vigilante en lo que se te está dando hasta este momento, para que después que te levantes, puedas ayudar a otros a levantarse no solamente con palabras sino con poder de D-s, como contigo también se ha manifestado, pero que por tu corazón cerrado, al menos hasta escribí esto, no lo has recibido completo, espera, recibe y agradece a D-s sin tapujos y que te salga la honestidad y veras como todo se podrá mucho mejor. Agradezco a D-s por tu vida y pido al Eterno D-s de Israel que nunca te deje y que tu también lo puedas ver, para que cuando pasemos a la otra vida te pueda yo encontrar en nuestra morada celestial y entonces me platiques como es que D-s te uso para sanar y rescatar a otros de las garras del diablo, hasta entonces D-s este contigo mi estimado hermano y amigo. Shalom.

A **Luis Hernández** y **Andrés Mu** por hacer la estancia en casa mucho más llevadera, y aunque salíamos a media noche a cenar hasta la calle del hambre, siempre fuimos buenos compañeros de cuarto y de anécdotas. Aunque ustedes no creen, yo agradezco a D-s por haberlos puesto conmigo, pues con gente de confianza. D-s me los bendiga.

En la academia:

Al Dr. **José Guillermo Penieres Carrillo**, por aceptarme en su equipo de trabajo y por brindarme la oportunidad de dirigir algunas tesis y por darme la oportunidad de realizar parte de mi doctorado con un proyecto propio. D-s te bendiga.

Al Dr. **Rafael Castillo Bocanegra**: Doc, a pesar de que te tuve solo como comité tutor, eres una gran persona y te agradezco todo el apoyo que pude tener de ti, lástima que opiniones de terceros, que solo hacían eso criticar y no ayudaban mucho que digamos, gracias por tu apoyo y consejos, espero algún día estar en tu equipo de trabajo. Mientras tanto es dejar un poco la UNAM para crecer en otro lado. Mientras tanto D-s te bendiga.

Al Dr. **José Guadalupe López Cortés**: Gracias por los consejos brindados para este trabajo. Y Te lo dije de frente y lo reitero aquí, si tan solo superas escuchar y ponerte en los zapatos de los demás, serías una extraordinaria persona, pero lamentablemente no es así, por lo que entonces tienes problemas con todos, y recuerda que las cosas no son para siempre. Aun con todo espero que un día llegues al conocimiento de la verdad con el D-s de Israel, hasta entonces, D-s te bendiga.

Al Dr. **Fernando Ortega Jiménez** (El Fer), por darme la orientación necesaria cuando esta se requería y por aquel ultimo seminario a un lado del lab, con el cual ya no tenía que ir hasta CU a tomar mis clases. Que D-s te cuide siempre.

Al Dr. **Hulme Ríos Guerra**, que aunque no creías en D-s como tal, espero un día lo hagas, y gracias por ayudarme en la obtención de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C que luego me obtenías para su pronta interpretación y tenerlos listos para las evaluaciones, también gracias por los artículos en su reescritura, su revisión gramatical y las correcciones hechas en los mismos, espero que con ese corazón que tienes algún día lo uses para el bien y no para tus locuras que luego te avientas. Shalom.

Al Dr. **Javier Pérez Flores**, por los espectros de masas obtenidos durante este tiempo. Gracias Javier porque sin tu ayuda este proyecto, realmente no se hubiera llegado a nada y, solo las exigencias de otras personas, que deberían ayudar y no lo hicieron, hubieran salido a flote, así que gracias por esta enorme ayuda, espero poder seguir contando contigo para futuros proyectos, aunque ya no sean del doctorado. Bendiciones mi estimado Javier. Shalom.

Al Dr. **Víctor Braulio Rodríguez Molina**, por muy amablemente ayudarnos con los espectros de masas y de infrarrojo en su momento que sin él no se hubiera avanzado en la primer parte del proyecto, que fue fundamental para su evaluación de este trabajo.

Al Dr. **José Federico del Río Portilla**, por ayudarme en la adquisición de varios espectros de ^1H y ^{13}C RMN para el cierre de la primera etapa del proyecto, gracias “Fede” por tu ayuda. D-s te bendiga y Bendiciones.

Al Dr. **Marcos Hernández Rodríguez**, por su ayuda en la parte final de RMN ^1H y ^{13}C , sin la cual el proyecto no se hubiera terminado en su parte final.

A la química Q. **María de la Paz Orta Pérez** por los análisis elementales realizados para la primera etapa de este proyecto, sin el cual no se hubiera podido terminar una vertiente del mismo.

A la Q.F.B. **María del Rocío Patiño Maya**, del equipo de infrarrojo del Instituto de Química, por procesar varios de estos espectros de infrarrojo, necesarios para la caracterización de este proyecto en sus dos primeras etapas. Gracias y que D-s te bendiga. Cuida bien nuestros cactus eehh...

A la química **Maricela Gutiérrez**, del equipo de infrarrojo de la facultad de química de la USAII, por el aceptar a sacar más de 50 espectros de infrarrojo, pues era mucho trabajo atrasado el que se tenía que sacar, y aunque después las cosas llegaron a un punto crítico, las cosas salieron adelante, gracias y que D-s te bendiga, el D-s de Israel.

A mis compañeros de doctorado que ayudaron a la realización de este proyecto (en orden cronológico de aparición):

Martha Reyes Jiménez: Mi estimada Martha, gracias por tu ayuda en las impresiones, que eran demasiadas y por tu comprensión, muchas gracias de verdad por la ayuda económica dada, no solo en especial, sino también en efectivo para salir del paso en algunos aprietos, espero que D-s te bendiga y no eches en saco roto todo lo que hemos platicado al respecto, ya que no somos eternos y algún día tendremos q dar cuenta a Quien nos creó. Mientras tanto pórtate bien y gracias nuevamente por tu ayuda.

José Miguel Galván Hidalgo: Por las RMN ^1H y ^{13}C que muy amistosa y amablemente ayudo para este proyecto, sin el cual se habría detenido en ciertas etapas de su evolución. Muchas gracias “Galván” como te decía y digo yo. Espero conozcas al D-s de Israel alguna día antes que partas de este mundo. Shalom.

Audifaz Salvador Matus Meza: Por sus interpretaciones de algunos espectros de RMN ^1H y ^{13}C y en su ayuda en proporcionar a los mismos y que aunque algo tardíos siempre llegaban casi al final de semestre para las evaluaciones.

Francisco José Reyes Rangel: Gracias por tu apoyo, para el cierre de la segunda etapa del proyecto, gracias por el tubo de plástico para transportar tubos de resonancia, lo cuidare y guardare para futuros usos. Aunque nunca supe que paso que ya no me respondiste las ultimas comunicaciones que intenté tener contigo. Espero algún día podamos encontrarnos y me digas que paso, y que puedas terminar tu doctorado, para que todo el esfuerzo se vea cumplido. Mientras que D-s te bendiga en donde quiera que estés. Bendiciones

Adrián Ricardo Hipólito Nájera: Por los últimos espectros de infrarrojo obtenidos, en la última etapa de este proyecto, que sin eso este trabajo no se habría concluido definitivamente. Tu ayuda me dejo ver que

cuando se cierra una puerta, siempre se abre otra, solo hay que saber pedir y con la ayuda de D-s saber buscar. D-s te bendiga, y espero publicar ese review de benzimidazoles contigo. Mientras tanto échale ganas a terminar tu doctorado.

Al técnico en vidrio **Drausin Jiménez Celi** por hacerme el favor de componer varios materiales rotos y conseguirnos materiales cuando estos escaseaban en el lab. Y aunque platicamos más allá de cosas escolares, te demostré que el D-s de Israel no puede limitarse a una organización, porque simplemente las cronologías no cuadran, las profecías están erradas en donde estas, y porque el amor hacia los demás, es lo que pide D-s “misericordia quiero y no sacrificio, para entonces no condenar a los inocentes”, pero lamentablemente puedo contigo más la tradición y el amor a ligaduras y mandamientos de hombres que al D-s de la biblia, espero algún día recapacites, de lo contrario la WT no te salvara de donde iras. Aun así gracias por tu ayuda y apoyo académicos.

A los vigilantes de la Fes Cuautitlán (en orden cronológico):

Pascasio Trinidad Alamilla Hernández: por la ayuda brindada en aquellos días donde el memorándum no se metía a tiempo y nos permitías el acceso para poder terminar todo nuestro trabajo y por la confianza brindada en aquellas platicas, las cuales siempre las llevare en mi mente. Hasta entonces ”Trini”. D-s te bendiga.

En turnos especiales:

Juan Terrazas Vega, Esmeralda Solís Peza, Nicolasa Ruíz Ruíz, Cecilia Jiménez Hernández, José Inés Medina Martínez.

Por la ayuda prestada en las entradas y salidas cuando los memorándums caducaban y por la facilidad de entrar y salir en fines de semana y días festivos, gracias a todos en verdad. D-s me los bendiga.

En turno nocturno

Daniel Ernesto Bustos Huertas, Ricardo Hernández Reyes, Ricardo Sánchez Martínez, Mauricio Juárez Hernández

Por permitirnos, trabajar muchas veces a altas horas de la noche para poder avanzar, no solo con este proyecto sino también con lo que se desprendió de aquí, y proyectos emergentes que salían, lamentamos algunas desveladas, pero también las pláticas se ponían muy buenas y varias veces salíamos después de las 12:00 am, por decir lo menos. Gracias a todos por su amistad y/o compañerismo y comprensión. D-s me los bendiga.

Roberto Flores Cisneros, Raymundo Cuevas Vázquez, Jesús Alberto Lozano Pasten, Jesús Velázquez Santos

Gracias por su ayuda y apoyo cuando se necesitaba, aun con todas las cosas que esto implicaba e implica, es algo que para mí no tiene precio. Por las pláticas fantasmagóricas de la FES-C y por compartir su tiempo conmigo y mi pequeño equipo de trabajo. Esperando que D-s me los bendiga hasta el día que tengan que partir, muchas gracias por las desveladas, por los días festivos, cuando no había memorándums ni documentos para dicha actividad, de verdad muchas gracias a todos.

Y si me falta alguien más, una disculpa por no incluirlo, pues son muchos.

AGRADECIMIENTOS

A mi hogar, la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la FES-Cuautitlán.

Al posgrado en Ciencias Químicas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de Registro 32841)

A la DGPA-PAPIIT

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación: “Síntesis de triazaciclos empleando diferentes fuentes alternas de energía” (IN218515).

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por el apoyo y orientación para la realización de esta tesis, además de su inestimable amistad.

A los miembros del comité tutor Dr. Rafael Castillo Bocanegra y al Dr. José Guadalupe López Cortés, por sus comentarios y sugerencias a lo largo de este proyecto.

A los miembros del H. Jurado, por sus invaluable aportaciones a este trabajo.

Al personal responsable del laboratorio de análisis espectrofotométrico (infrarrojo) de la USAII de la UNAM a la Q. Maricela Gutiérrez Franco. Al Dr. Francisco Javier Flores Pérez por su trabajo en la obtención de los espectros de masas y de alta resolución del Instituto de Química de la UNAM. Al Dr. Hulme Ríos Guerra por su apoyo en el laboratorio de RMN.

Al Dr. Fernando Ortega Jiménez por el apoyo personal y profesional brindado durante estos años.

A todos mis compañeros del laboratorio 121, incluyendo a aquellos que tuvieron una corta estancia.

PUBLICACIÓN

Ricardo A. Luna-Mora, Ángeles Torres-Reyes, Oscar A. González-Cruz, Fernando Ortega-Jiménez, Hulme Ríos-Guerra, Jessica V. González-Carrillo, Francisco Barrera-Téllez, Javier Pérez-Flores & José G. Penieres-Carrillo. Assessment of amination reactions via nucleophilic aromatic substitution using conventional and eco-friendly energies. *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2018**, *11*, 371-378. <https://doi.org/10.1080/17518253.2018.1510992>

CONGRESOS

1) INTERNACIONALES

26th ISHC International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, September 3–8, 2017 Regensburg, Germany

1) Synthesis of new 5(6)-alkyl(aryl)amino-2-aryl-1*H*-benzimidazoles using alternative energy sources.

Ricardo A. Luna-Mora, M. Ángeles Torres-Reyes, Hulme Ríos-Guerra, Jessica V. González-Carrillo, Javier Pérez-Flores, Francisco Barrera-Téllez, Fernando Ortega Jiménez, José G. Penieres-Carrillo

2) NACIONALES

51° Congreso Mexicano de Química. 28 septiembre – 1 octubre 2016. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo. México. Sociedad Química de México A. C.

1) Síntesis de benzimidazoles 2-sustituídos usando diferentes fuentes alternas de energía.

Ricardo Alfredo Luna Mora, Francisco Barrera Téllez, Ángeles Torres Reyes, José Guillermo Penieres Carrillo.

2) Síntesis de 5-nitro-1*H*-benzimidazoles y 5-amino-1*H*-benzimidazoles 2-sustituídos con el empleo de diferentes fuentes alternas de energía

Ricardo A. Luna Mora, Francisco Barrera Téllez, Ángeles Torres Reyes, José Guillermo Penieres Carrillo

3) Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) bajo el contexto de química verde empleando diferentes fuentes de energía

Ricardo A. Luna Mora, Francisco Barrera Téllez, Fernando Ortega Jiménez, Ángeles Torres Reyes, José G. Penieres Carrillo.

52° Congreso Mexicano de Química. 26–29 septiembre 2017. Puerto Vallarta, Jalisco, México, Sede Hotel The Westin Resort & Spa Puerto Vallarta. Sociedad Química de México A. C.

1) Preparación de 5-(sustituyente)amino-2-nitroanilinas(acetanilidas) por reacciones de S_NAr por medio de diversas fuentes alternas de energía

Jessica Viridiana González Carrillo, Linda Lessly Moreno González, María de los Ángeles Torres Reyes, Francisco Javier Barrera Téllez, **Ricardo Alfredo Luna Mora**, José Guillermo Penieres Carrillo.

2) Acetilación de aminas y fenol por medio de diversas fuentes de energía

Linda Lessly Moreno González, Jessica Viridiana González Carrillo, María de los Ángeles Torres Reyes, Francisco Javier Barrera Téllez, **Ricardo Alfredo Luna Mora**, José Guillermo Penieres Carrillo.

ABSTRACT

In this paper a proposal with a green approach for the synthesis of new derivatives of 5(6)-aminobenzimidazoles and novel derivatives of 4-nitro-3-aminophenylhydrazine, within the context of Green Chemistry, with potential biological activity is presented.

In relation to the Green Chemistry protocol, it is advisable to emphasize that, on the one hand, a comparison study was carried out evaluating five different sources of activation (thermal heating, infrared and microwave irradiation, the use of sonochemical and for a first time a simultaneous combination of infrared-ultrasound energies), resulting in microwaves as the best choice for a majority of the performed reactions, however, the infrared-ultrasound combination, in some cases as the anilines acetylation reactions, showed yields comparable to those of the microwaves, during lower reaction times (less than one minute). Besides, we studied the use of ethanol as a green solvent, due to its very good degradability; with regard to the use of two moles of amines employed on the S_NAr , one mole as a base and the other one as nucleophile, which was attached to the target molecule, while the base amine was recovered as its hydrohaloic salt and could be re-used in next syntheses. The formation of a series of benzimidazole derivatives was based on the nucleus of the benzimidazole contained in a vitamin B₁₂, which is degraded by the human organism.

On the other hand, reactions of 4-nitro-3-aminophenylhydrazine derivatives with the corresponding dicarbonilic compounds by means the high dilution technique, highlights the green approach of the transformations made since they come through green solvents with ethanol and at room temperature to obtain the target molecules.

All the products were characterized spectroscopically: by ¹H and ¹³C NMR experiments by EMDART [M+1], EM-High resolution-DART [M+1]; as well as by infrared absorption spectrophotometry.

Finally, a pharmacological sifting was carried out *in vitro* activity that presents some compounds as antifungal agents, antibacterial tests against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* and *Candida albicans* yeast and as cytotoxic agents on three cell lines HeLa, MCF7 and D54. For antimicrobial activity **5.81** and **5.93**, were active against *E. coli*, while the compounds **5.101**, **5.81**, **5.72**, **5.103** proved to be the best against *S. aureus* and finally **5.101**, **5.72**, **5.81** and **5.49**, **5.52**, **5.58** showed an effect equal to or greater than that of miconazole when evaluated against *C. albicans*. The cytotoxic activity for the synthesized compounds showed that compound **5.60**, has an activity near to M-AMSA and the other compounds did not present biological activity.

RESUMEN

En este trabajo se presenta y discute una propuesta de acercamiento verde para la síntesis de nuevos derivados de 5(6)-aminobenzimidazoles y de novedosos derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, dentro del contexto de la Química Verde, los cuales posiblemente pueden presentar actividad biológica

En relación al protocolo de la Química Verde, es conveniente resaltar que, por un lado, se realizó un estudio comparativo evaluando cinco fuentes diferentes de activación (calentamiento térmico, irradiaciones de infrarrojo y de microondas, el empleo de sonoquímica y, por primera vez, una combinación simultánea de las energías infrarrojo-ultrasonido), resultando las microondas como la mejor opción para a mayoría de las reacciones realizadas, sin embargo, la combinación infrarrojo-ultrasonido, en algunos casos como las acetilaciones de las anilinas correspondientes, mostró rendimientos equiparables a los de las microondas, durante los menores tiempos de reacción (menores a un minuto). Asimismo, se estudió el empleo de etanol como disolvente verde, debido a su muy buena degradabilidad; con respecto al uso de dos moles de las aminas empleadas en la S_NAr , una como base y otra como nucleófilo, la cual queda unida a la molécula objetivo, mientras que las empleadas como base se recuperaban como los halohidratos de las aminas correspondientes, por lo que al recuperarlas se pueden reutilizar en síntesis posteriores. La obtención de benzimidazoles fue basada en el núcleo del benzimidazol contenido en la vitamina B₁₂, que es degradada por el organismo humano.

Por otro lado, la reacción entre derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina con los compuestos dicarbonílicos correspondientes, por medio de la técnica de alta dilución, resalta el acercamiento verde de las transformaciones realizadas dado que proceden a través de disolventes verdes con etanol y a temperatura ambiente para obtener las moléculas objetivo.

Todos los productos fueron caracterizados espectroscópicamente: por experimentos de RMN ¹H, ¹³C; por EMDART [M+1], EM-alta resolución-DART [M+1]; así como por espectrofotometría de absorción infrarroja.

Finalmente, se llevó a cabo una evaluación antimicrobiana de los compuestos sintetizados, empleándolos como agentes antifúngicos, antibacterianos en ensayos *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* y la levadura *Candida albicans* y como agentes citotóxicos contra tres líneas celulares HeLa, MCF7 y D54. Para la actividad antimicrobiana, los derivados **5.81** y **5.93**, fueron activos contra *E.coli*, mientras que los compuestos **5.101**, **5.81**, **5.72**, **5.103** resultaron ser los mejores contra *S. aureus* y los compuestos **5.101**, **5.72**, **5.81** y **5.49**, **5.52**, **5.58** mostraron un efecto igual o mayor al del miconazol cuando se evaluaron contra *C. albicans*. Para la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados, el compuesto **5.60** mostró la actividad más cercana a la M-AMSA, ya que el resto de los mismos no presentaron actividad biológica.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

a.r.	Abundancia relativa
°C	Grado Celcius
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
Ccf	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
d	Señal doble
δ	Desplazamiento químico (ppm)
DART	Análisis Directo en Tiempo Real (Direct Analysis in Real Time)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
h	Horas
HeLa	Henrietta Lacks (Paciente a quien le fueron aisladas este tipo de células de cáncer)
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M ⁺	Ion molecular
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Militros
mmol	Milimol
mol	Mol
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón

R	Sustituyente (alquilo o arilo)
s	Señal simple
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
S _N Ar	Sustitución Nucleofílica Aromática
T	Temperatura
t	Señal triple
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrasonido

ÍNDICE

Agradecimientos.....	iii
Publicación.....	iv
Congresos.....	v
Abstract.....	vi
Resumen.....	vii
Abreviaturas y símbolos.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	
1.1 GENERALIDADES.....	1
1.1.1 Química Verde.....	1
1.1.2 Concepto e importancia.....	1
1.1.3 Los 12 principios de la Química Verde.....	2
1.2 MÉTODOS ALTERNOS PARA ACTIVAR REACCIONES.....	3
1.2.1 Infrarrojo.....	4
1.2.1.1 Fundamentos de infrarrojo.....	4
1.2.1.2 Aplicación en síntesis orgánica.....	6
1.3 MICROONDAS.....	7
1.3.1. Breve historia.....	7
1.3.1.1 Aplicaciones de microondas en Síntesis Orgánica.....	8
1.4 ULTRASONIDO.....	9
1.4.1 Fundamento.....	10

1.4.1.1 Cavitación.....	10
1.4.1.2 Variables que afectan la cavitación.....	11
1.4.2 Aplicación en síntesis orgánica.....	11
1.5 REFERENCIAS.....	13
2.1 HIPÓTESIS.....	15
3.1 JUSTIFICACIÓN.....	16
4.1 OBJETIVOS.....	17
4.1.1 Objetivo general.....	17
4.1.2 Objetivos particulares.....	17
5.1 PLANTEAMIENTO DE LA RUTA SINTÉTICA PROPUESTA.....	18
6.1. ANTECEDENTES.....	19
6.1.1. Síntesis de acetanilidas.....	19
6.1.1.1 A partir de ácidos carboxílicos.....	20
6.1.1.2 A partir de cloruros de acilo.....	20
6.1.1.3 A partir de anhídridos.....	21
6.1.1.4 A partir de ésteres.....	21
6.1.1.5 Vía agentes acoplantes.....	22
6.2 METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	22
6.2.1. Material y equipo.....	22
6.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24

6.3.1. Acetilación de las 3-haloanilinas.....	24
6.4. DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	25
6.5 CONCLUSIONES.....	27
6.6 REFERENCIAS.....	28
7.1 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.....	29
7.1.1 Mecanismo de reacción.....	30
7.1.2 Procesos de S _N Ar activados por grupos nitro en posición <i>orto</i> o <i>para</i> con respecto al halógeno.....	30
7.1.3 Aislamiento de los complejos intermediarios de la reacción.....	31
7.2 Características que afectan al grupo saliente.....	31
7.2.1. Efecto del elemento.....	31
7.2.2. Catálisis básica.....	31
7.2.3. Efecto de diversos disolventes empleados en las S _N Ar	32
7.2.4. Síntesis de Ofloxacino	33
7.3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	34
7.3.1. Material y equipo.....	34
7.3.2. Nitración de las 3-haloacetanilidas.....	35
7.3.3. Síntesis de la 5-(2-amino-sustituido)-2-nitrofenilacetamida.....	35
7.3.4. Síntesis de la 5-amino-sustituido-2-nitroanilina.....	36
7.3.5. Síntesis de la 5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilnilina.....	36
7.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37

7.4.1. Síntesis de las 5-halo-2-nitroacetanilidas	37
7.4.2. Síntesis de la 5-(2-amino-sustituido)-2-nitrofenilacetamida	38
7.4.3. Síntesis de la 5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilalanina.....	40
7.4.4. Hidrólisis de las 5-amino-sustituido-2-nitroacetanilidas.....	43
7.5 DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	43
7.6. CONCLUSIONES.....	52
7.7. REFERENCIAS.....	52
8.1. BENZIMIDAZOLES.....	54
8.2 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES.....	55
8.2.1 Síntesis por el método de Phillips.....	56
8.2.2 A partir de nitrilos.....	56
8.2.3. A partir de <i>o</i> -nitroanilinas y <i>o</i> -dinitroarenos.....	56
8.2.4. Por adición bisulfítica.....	58
8.2.5. Empleando ácido polifosfórico.....	58
8.2.6. Empleando al ión Fe (II/III)	59
8.2.7. Empleando azufre elemental.....	60
8.3 SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES POR MICROONDAS USANDO	
DISOLVENTES.....	60
8.3.1 Por ciclización de <i>o</i> -fenilendaminas y ácido carboxílico alifático correspondiente.....	60
8.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALGUNOS DERIVADOS DEL	
BENZIMIDAZOL.....	61

8.4.1 Agentes antimicrobianos.....	61
8.4.2 Agentes antihelmínticos.....	62
8.4.3 Agentes antiinflamatorios y analgésicos.....	62
8.4.4 Agentes antiulcerosos.....	63
8.4.5 Agentes citotóxicos y antitumorales.....	64
8.4.6 Agentes antituberculosos.....	65
8.4.7 Agentes antirretrovirales (anti-VIH).....	66
8.4.8 Enzima y agonistas/antagonistas de los receptores.....	67
8.5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	69
8.5.1 Material y Equipo.....	69
8.6. SÍNTESIS DE LA 4-SUSTITUYENTE-1,2-FENILENDIAMINA.....	69
8.6.1 Síntesis del 5(6)-sustituido-1<i>H</i>-2-fenilbenzimidazol con metabisulfito de sodio... 	70
8.6.2 Síntesis del 5(6)-sustituido-1<i>H</i>-2-fenilbenzimidazol con ditionito de sodio.....	71
8.7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	72
8.7.1. Síntesis general de benzimidazoles.....	72
8.8 DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	76
8.9. CONCLUSIONES.....	88
8.10. REFERENCIAS.....	88
9.1 ALTA DILUCIÓN.....	92
9.1.1. Ejemplos.....	93
9.2 METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	94
9.2.1 Material y equipo.....	94

9.2.2 Técnica de alta dilución.....	95
9.3 SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE LA 3-AMINO-4-NITRO FENILHIDRAZINA.....	96
9.4 TECNICA DE ALTA DILUCIÓN.....	101
9.4.1. Síntesis de derivados de 4-nitro-3-amino-fenilhidrazina.....	101
9.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	104
9.6 CONCLUSIONES.....	111
9.7 REFERENCIAS.....	111
10.1 HONGOS LEVADURIFORMES.....	113
10.1.1. <i>Candida albicans</i>	113
10.1.1.1. Membrana plasmática.....	113
10.1.1.2. Etiología.....	114
10.1.1.3. Patogenia.....	114
10.1.1.4. Factores de virulencia.....	114
10.1.2. Mecanismo de acción de los azoles.....	114
10.2. BACTERIAS.....	115
10.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	115
10.2.1.1. Patogenia.....	115
10.2.1.2. Factores de virulencia.....	115
10.2.1.3. Resistencia.....	116
10.2.2. <i>Escherichia coli</i>	116

10.2.2.1. Patogenicidad.....	116
10.2.2.2. Factores de virulencia.....	117
10.2.2.3. Resistencia a los antimicrobianos.....	117
10.3. PARTE BIOLÓGICA PARA MICROORGANISMOS.....	118
10.3.1. Metodología experimental.....	118
10.3.1.1. Material y equipo.....	118
10.3.1.1.1. Microorganismos.....	118
10.3.1.1.2. Bacterias y hongo levaduriforme.....	119
10.4. EL CÁNCER COMO UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.....	122
10.4.1. Tratamiento para el cáncer.....	123
10.4.2. Búsqueda de nuevos fármacos para el cáncer.....	123
10.5. Líneas celulares cancerígenas.....	124
10.5.1. HeLa.....	124
10.5.2. MCF7.....	125
10.5.3. D54.....	125
10.5.3.1. Astrocitomas.....	126
10.6. PARTE BIOLÓGICA PARA LINEAS CELULARES.....	126
10.6.1. Metodología experimental.....	126
10.6.1.1. Material y equipo.....	126
10.6.1.1.1. Ensayo de reducción de MTT.....	126

10.7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	127
10.8. CONCLUSIONES.....	129
10.9. REFERENCIAS.....	129
11.1 CONCLUSIONES GENERALES.....	131
12.1 ANEXOS.....	133

INTRODUCCIÓN

La Química es una ciencia que aporta una indiscutible contribución a la mejora de la calidad de vida del ser humano, ideando soluciones en diversos campos como la higiene, la alimentación, la farmacéutica, agricultura, entre otras.

Una de las mayores preocupaciones de la realización de los procesos químicos, tiene está relacionada con cuestiones medioambientales, de tal forma que en los últimos años ha surgido un enfoque ecológico dentro de la química.

Bajo este contexto se aplica el concepto de Química Verde, la cual es una filosofía que consiste en el esfuerzo colectivo para reducir al mínimo, o de ser posible eliminar por completo la generación de residuos desde su inicio.

Se sabe que a través de los años el estudio de los compuestos orgánicos ha sido de gran importancia por su gran utilidad como precursores para crear moléculas de mayor complejidad con alguna actividad biológica u otras aplicaciones.

Por otro lado, los benzimidazoles son un grupo de compuestos heterocíclicos que está presente en la estructura de muchos fármacos disponibles comercialmente, que poseen actividades farmacológicas importantes, entre ellas como antimicrobianas, antitumorales, anticonvulsivantes, antiinflamatorios, entre otras.

En este trabajo se muestra la síntesis de diferentes derivados del benzimidazol al igual que nuevos derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina. En dicha síntesis se aplican principios de la química verde, activando las reacciones por medio de calentamiento térmico, irradiaciones de infrarrojo y de microondas, así como el empleo de sonoquímica y aplicando por primera vez una combinación simultánea de las energías infrarrojo-ultrasonido para la obtención de este compuesto y con un menor impacto ecológico

Los productos obtenidos de las reacciones se identificaron realizando pruebas físicas como punto de fusión, solubilidad, relación de frentes en cromatografía y características organolépticas, también fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , Espectrometría de Masas (EM) y Espectrofotometría de Infrarrojo (IR).

Todos los compuestos obtenidos fueron evaluados para su actividad anfúngica, antibacteriana y citotóxica en ensayos *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* y la levadura *Candida albicans* y en las líneas celulares HeLa, MCF7 y D54, respectivamente.

1.1. GENERALIDADES

1.1.1. Química Verde

1.1.2. Concepto e importancia

En la actualidad la industria en general se ve inmersa en un ritmo creciente de producción para abastecer las necesidades de una población mundial en continuo crecimiento. La Química es una de las ciencias que contribuye a la mejora en la calidad y bienestar de la humanidad, aportando ideas y soluciones en diversos campos. Sin embargo, los beneficios que produce no deben dañar al ambiente.¹ Las limitaciones de un sistema de mando y control para la protección del ambiente han resultado más obvias incluso en los que su aplicación es exitosa. En sociedades industrializadas con buenas regulaciones y bien impuestas, ya se han implementado la mayoría de las medidas fáciles y baratas que pueden tomarse para reducir la contaminación ambiental y la exposición a productos químicos y dañinos. Por consiguiente, ligeras mejoras en la protección del ambiente ahora requieren de inversiones relativamente grandes en dinero y esfuerzo. Como consecuencia de estas preocupaciones surgió la práctica de la denominada Química Verde o Química Sostenible. Ambos términos se usan indistintamente, siendo el primero más utilizado por su evocación a la naturaleza, aunque algunos autores prefieren utilizar el segundo término para evitar posibles connotaciones políticas. La *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) acepta el uso de ambos términos como idénticos.²

La consolidación de la Química Verde se produce en la década de los 90's y su definición es concretada por P.T. Anastas y J.C. Warner en su libro "*Green Chemistry: Theory and Practice*", publicado en Oxford University Press. Figura 1.1.

"La *Química Verde* consiste en la utilización de una serie de principios encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en diseño, fabricación y aplicación de los productos y procesos químicos."

3

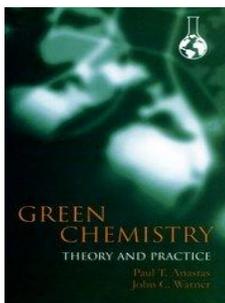


Figura 1.1. Portada del libro "*Green Chemistry: Theory and Practice* (Química Verde: Teoría y Práctica)".

Básicamente, la Química Verde reúne un vasto cuerpo de conocimientos químicos y lo aplica a la producción, el uso y, disposición final de productos químicos de forma que se minimice el consumo de materiales y el daño al ambiente, y la exposición de organismos vivos, incluyendo los seres humanos, a las sustancias tóxicas. En adición a lo anterior, la Química Verde es la práctica más eficaz posible de la química y la menos costosa, teniendo en cuenta todos los gastos de la práctica en química, incluyendo los riesgos y el daño ambiental potencial.⁴

En la actualidad muchas organizaciones internacionales aplican los principios de la Química Verde, entre ellas: *Green Chemistry Environment* (Estados Unidos), la *Royal Society of Chemistry* (Reino Unido) a través de la publicación de revistas *Green Chemistry*, como *Japanese Chemical Innovation Institute* (Japón), entre otras.

1.1.3. Los 12 principios de la Química Verde^{3,4}

El diseño de productos y procesos benignos con el medioambiente debe seguir los 12 principios de la Química Verde propuestos por P.T. Anastas y J.C. Warner en su obra *Green Chemistry: Theory and Practice*:

1. Prevención de residuos: Es mejor evitar la producción del residuo que tratar de eliminarlo después de su formación.
2. Economía atómica: Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que el producto final incorpore al máximo los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
3. Diseñar síntesis químicas menos peligrosas: Siempre que sea posible, las metodologías sintéticas deberían diseñarse para usar y generar sustancias con poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. Diseñar químicos y productos más seguros: Los productos químicos deberían diseñarse para mantener la eficacia de su función, a la vez que reducen su toxicidad.
5. Disminución del uso de sustancias auxiliares: Se evitará emplear sustancias que no sean imprescindibles y en el caso de que se utilicen deben ser inocuas.
6. Eficiencia energética: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a presión y temperatura ambiente.
7. Utilización de materias primas renovables: Las materias primas deben ser preferiblemente renovables en lugar de agotables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Reducción de derivados: Se debe evitar en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9. Privilegiar el uso de catalizadores: Los reactivos catalíticos (tan selectivos como sea posible) son preferibles a los reactivos estequiométricos.

10. Diseñar sustancias para la degradación: Los productos químicos deben diseñarse de forma que al final de su función no persistan en el entorno y se degraden en productos inocuos.
11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real: Monitoreo y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Las sustancias químicas y las formas en que se usan dichas sustancias en un proceso químico deben escogerse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo vertidos, explosiones e incendios.

Dichos principios deben ser parte de las nuevas metodologías, ya sea total o al menos parcialmente, para considerar un proceso como verde.

1.2. MÉTODOS ALTERNOS PARA ACTIVAR UNA REACCIÓN

Se conoce el uso de métodos alternos para activar reacciones químicas y actualmente ya existe una variedad de métodos probados para su uso, en lugar de los métodos convencionales, representados por mecheros de gas o más recientemente mantillas de calentamiento que funcionan con una resistencia eléctrica.^{5,6} La utilización de métodos alternos de activación presenta ventajas frente a los métodos convencionales, entre ellas la disminución del tiempo de reacción, así como el rendimiento y la selectividad de la misma, produciendo así un consecuente ahorro de energía y una disminución de los recursos necesarios para llevar a cabo diversas transformaciones sintéticas que son de interés para los químicos, por lo cual éstos se han constituido como piedra angular en la aplicación de los principios de la química verde.⁷ Es por ello que los métodos alternos de activación han adquirido más relevancia en épocas recientes y se explora su aplicación a niveles industriales para muchas y diversas áreas.⁸ Entre las principales energías de activación que se utilizan actualmente se encuentran las irradiaciones de infrarrojo,⁹ de microondas,¹⁰ así como el ultrasonido.¹¹ Las dos primeras son de carácter electromagnético y la última, mecánico. Asimismo, también se han empleado nuevas tecnologías, como los correspondientes a la triboquímica, los reactores de flujo continuo y los reactores de calentamiento por convección.

Las nuevas tecnologías hacen posible realizar contribuciones para que la química se acerque a un modelo de sostenibilidad. Entre las innovaciones realizadas gracias a dichas colaboraciones están el aprovechamiento de fenómenos energéticos como las ondas mecánicas, la irradiación electromagnética, y siendo las regiones del espectro electromagnético aprovechadas, las que corresponden al infrarrojo y las microondas. Las frecuencias y longitudes de onda que abarca el espectro electromagnético pueden observarse en la Figura 1.2.

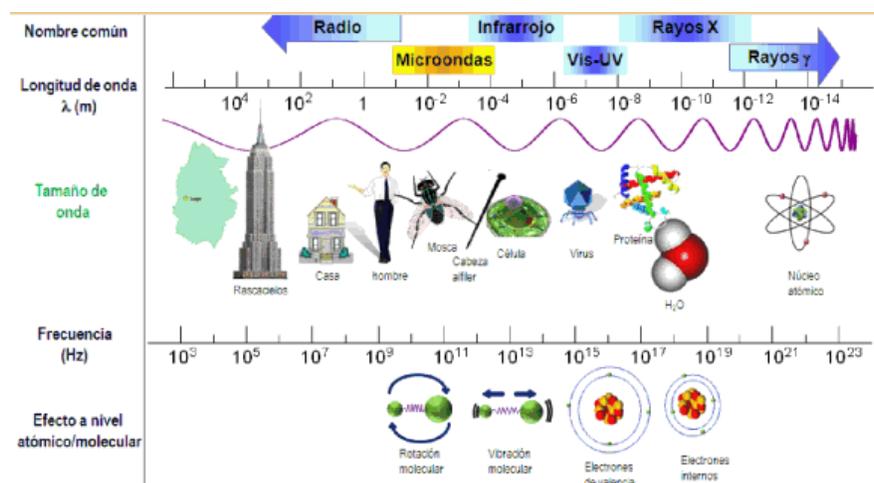


Figura 1.2. Representación del espectro electromagnético, regiones ionizantes y no ionizantes (infrarrojo y microondas).

1.2.1. Infrarrojo

La región del infrarrojo (IR) (del latín, infra, «debajo» del rojo) del espectro corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del visible y por encima de las microondas. Esta región del espectro se divide a su vez en lejano, térmico (o medio) y cercano.¹² Los fotones de la irradiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que determinados grupos de átomos vibren respecto a los enlaces que los conectan.¹³

Zonda del IR	Longitud de onda (μm)	cm^{-1}
Cercano	0.7-3	14000-4000
Medio	3.8	4000-400
Lejano	8-1000	400-10

1.2.1.1. Fundamentos de infrarrojo

El fundamento sobre el que se sustenta la acción de este tipo de radiación es que, al incidir sobre las moléculas, provoca alteraciones de las vibraciones en los enlaces de las mismas y rotación de las mismas. Este fenómeno es también el que se aprovecha mediante la espectroscopia de IR, pues cada grupo funcional, ya sea orgánico o inorgánico tiene una frecuencia de vibración característica de los enlaces que lo constituyen, lo que permite su identificación mediante esta técnica espectroscópica.

La energía que se requiere para promover reacciones químicas es mayor que la que se hace incidir en la espectroscopia de IR, por lo que ésta se encuentra en las regiones térmica y cercana de la región del IR. Esto se debe a que la radiación de IR al provocar vibraciones de enlaces provoca un aumento en la energía cinética

molecular, llevando entonces a un aumento de la temperatura. Los tipos de vibración de enlaces, producida por la radiación infrarroja (Figuras 1.3-1.5 respectivamente) son: a) simétrica/ asimétrica, b) oscilación/tijereteo y c) torsión/sacudida.¹⁴

a) Estiramiento: Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 1.3).

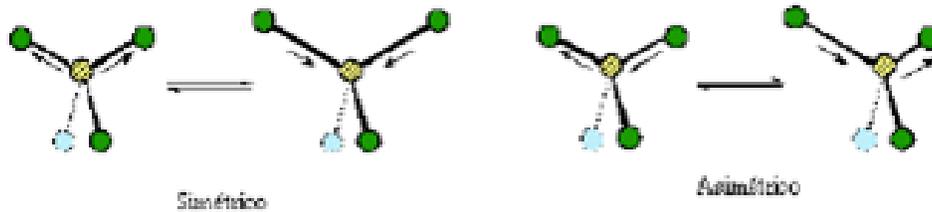


Figura 1.3. Estiramiento simétrico y asimétrico.

b) Flexiones sobre el plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado a otro en el plano de la molécula, dichos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo (Figura 1.4).

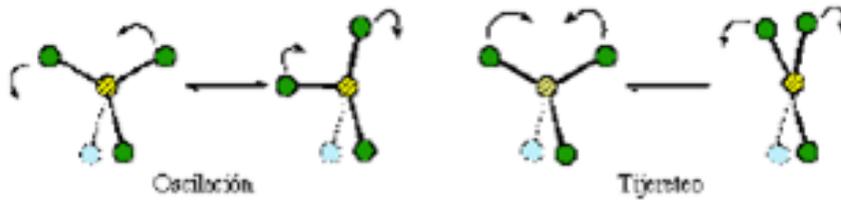


Figura 1.4. Flexiones sobre el plano, procesos de oscilación y tijereteo.

c) Flexiones fuera del plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado al otro en formas perpendiculares al plano de la molécula, dicho movimiento es conocido como sacudida y torsión (Figura 1.5).

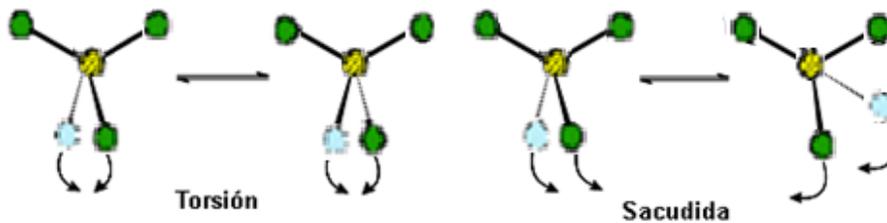
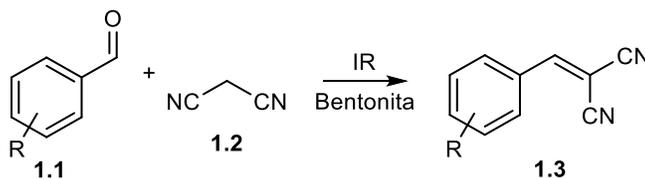


Figura 1.5. Flexiones fuera del plano, procesos de torsión y sacudida.

Si un enlace es simétrico y el momento dipolar es cero, como el de moléculas homonucleares (O_2 , N_2 , Cl_2), el campo eléctrico no interacciona con el enlace, en el sentido de que la vibración no produce cambios en el momento dipolar y por ende no hay absorción de energía.¹³

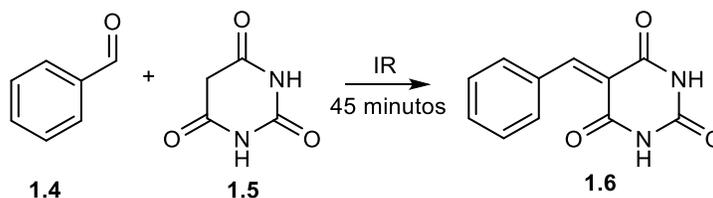
1.2.1.2. Aplicación en síntesis orgánica

a) Síntesis de malonitrilos: A partir de benzaldehído, dicianometano y Actisifil FF (TAFF) como catalizador, se produjo una reacción de Knoevenagel para producir malonitrilos, en un tiempo de reacción de 15 minutos.¹⁵ Esquema 1.1.



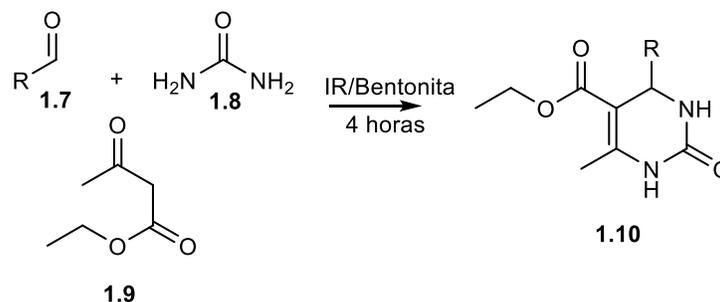
Esquema 1.1. Obtención de malonitrilos mediante activación por IR.

b) Síntesis de ácidos bencilidenbarbitúricos: Se informa de la promoción de una reacción de Knoevenagel usando benzaldehído y ácidos barbitúricos, con un tiempo de reacción de 45 minutos.¹⁶ Esquema 1.2.



Esquema 1.2. Obtención de ácidos bencilidenbarbitúricos.

c) Síntesis de dihidropirimidonas: Haciendo uso de la reacción de Biginelli para la síntesis de dihidropirimidonas, utilizando benzaldehído, urea, acetoacetato de etilo y Actisifil FF (TAFF) como catalizador, la reacción finaliza en 4 h.¹⁷ Esquema 1.3.



Esquema 1.3. Obtención de dihidropirimidonas en bentonita Actisil FF (TAFF) y promovida por IR.

1.3. MICROONDAS

1.3.1. Breve historia

Vanderhoff¹⁸ describe el uso de microondas en la polimerización de monómeros de vinilo en disolución acuosa. A pesar de ello, existen algunas publicaciones más renombradas que se toman como punto de partida para la síntesis orgánica asistida por microondas, entre las que se cuentan los grupos de R.J. Guiguere⁵ y R. Gedye⁶ ambas de 1986. Estos autores describieron varias reacciones que transcurrían en pocos minutos cuando se irradiaban en recipientes sellados en hornos de microondas domésticos. Aunque la viabilidad del método era evidente, estos equipos de investigación reportaron explosiones por la rápida acumulación de presión en los recipientes sellados. Para hacer menos peligrosa la técnica, se diseñaron metodologías más seguras, incluyendo reacciones sin disolventes que se denominarían “reacciones frías”.¹⁹

Las microondas (MO) se localizan en las longitudes de onda que abarcan de 10-4 a 10-1 m, expresado en términos de su frecuencia como 300 MHz a 300 GHz.¹² A diferencia de las ondas de IR, las cuales actúan de manera intramolecular, las microondas lo hacen de forma intermolecular, ya que provocan la rotación de las moléculas sobre las que incide según su carácter polar al alinearse con la polaridad de la onda, la cual es de carácter alternante.²⁰ Por ello, la efectividad de este método es dependiente de las cualidades dieléctricas del medio sobre el cual actúan las microondas.

El calentamiento por microondas se diferencia del convencional en que, en este último, se transfiere energía al material sometido a calentamiento mediante convección, irradiación y conducción, mientras que al hacer incidir microondas en algún material dieléctrico, la energía electromagnética transferida se transforma en energía térmica *in situ*, logrando un calentamiento más eficiente y rápido. Figura 1.6.

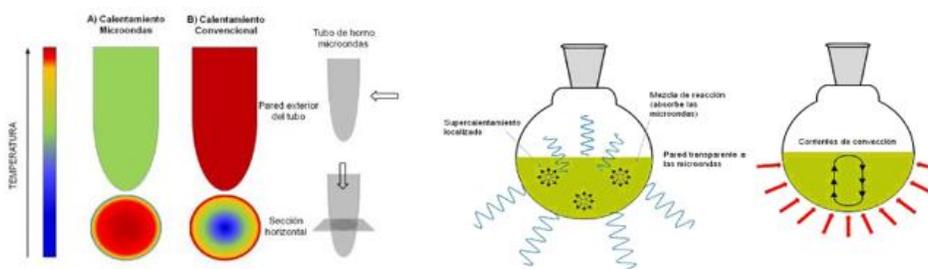


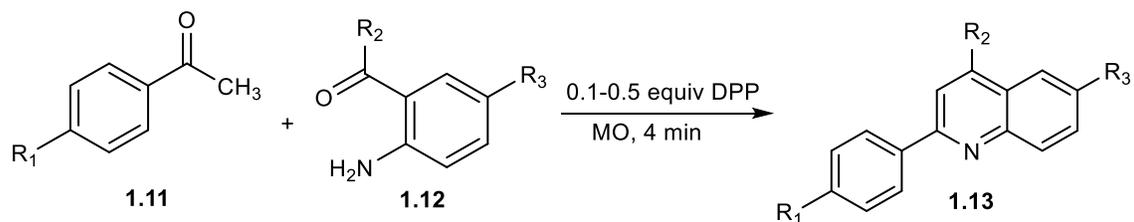
Figura 1.6. Comparación entre el calentamiento convencional y el calentamiento por microondas. En las microondas procede desde el seno de la reacción si el material del recipiente no absorbe MO.

Hay dos tipos de calentamiento:

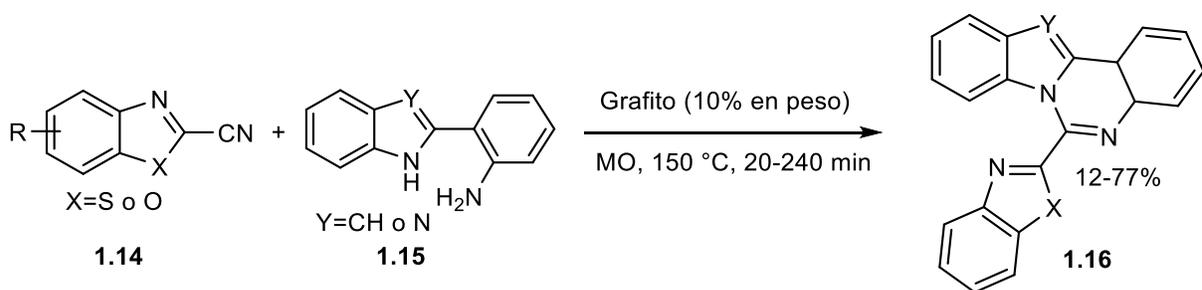
1) Interacción de dipolos (polarización dipolar o rotación de dipolo): Este calentamiento es ocasionado por la rotación de las moléculas del material irradiado, provocada por la alineación inducida de los dipolos al campo eléctrico de las microondas, ocasionando a su vez colisiones entre las moléculas sometidas a ellas, aumentando la energía cinética molecular y por ende, la temperatura del sistema.²¹ En la frecuencia de los hornos comerciales (2450 MHz), el campo eléctrico oscila 4.9×10^9 veces produciendo un rápido calentamiento de la mezcla.

2) Conducción iónica: El calor se genera a través de pérdidas por fricción, la cual tiene lugar a través de la migración de los iones disueltos cuando se someten a la acción de un campo electromagnético. Estas pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos y de la interacción de estos últimos con el disolvente.

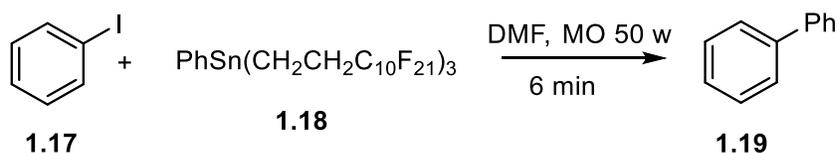
1.3.1.1. Aplicaciones de microondas en Síntesis Orgánica



Esquema 1.4. Preparación de derivados de quinolina bajo irradiación de microondas en ausencia de disolvente.²²



Esquema 1.5. Preparación de derivados de quinazolina bajo irradiación de microondas usando grafito como sensibilizador.²³



Esquema 1.6. Microondas de acoplamiento de Stille y ciclizaciones con reactivos fluorados.²⁴

1.4. ULTRASONIDO

El ultrasonido (US), como su nombre lo indica, son ondas de sonido emitidas por encima de 16 kHz (18-20 kHz), más allá del alcance del oído humano.²⁴ Las ondas de US no son electromagnéticas, son ondas de naturaleza mecánica, es decir son ondas de presión que se propagan por un medio de transmisión, que generalmente es un medio sólido, líquido o gaseoso,²⁵ teniendo como peculiaridad que estas ondas tienen una frecuencia superior a las audibles por el ser humano (Figura 1.7). Este método ya tiene aplicaciones médicas y biológicas conocidas, además de que es empleado en la industria para procesos como la soldadura por ultrasonido.²⁶ En tiempos recientes se ha utilizado en síntesis orgánica e inorgánica también para promover reacciones químicas.²⁷

De manera más detallada, el US es la parte del espectro sonoro, cuyos intervalos abarcan de 20 kHz a 10 MHz y se pueden subdividir aproximadamente en 3 regiones principales:²⁸

- Ultrasonido de alta potencia (20-100 kHz).
- Ultrasonido de potencia media (100 kHz-1 MHz).
- Ultrasonido de baja potencia (1-10 MHz)

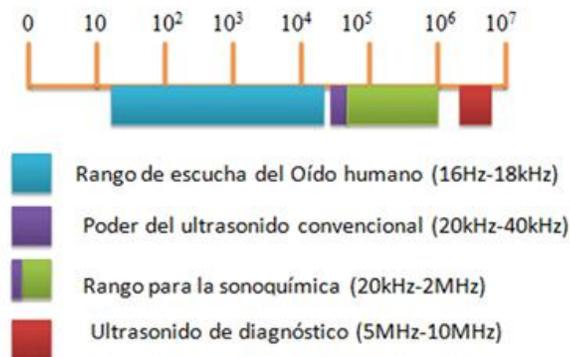


Figura 1.7. Subdivisiones del espectro sonoro.

1.4.1. Fundamento

El sonido consiste en ondas de presión transmitidas a través de un medio (gas, líquido o sólido) en ciclos de compresión y expansión (o rarefacción), entendiéndose por compresión al fenómeno que implica la contracción de las ondas y a la expansión como el fenómeno inverso. Estos van acompañados de un ascenso y descenso de la presión. Para que este fenómeno ocurra, el medio debe ser elástico, ya que un cuerpo totalmente rígido no permite que las vibraciones se propaguen.²⁸

1.4.1.1. Cavitación

Esta se describe como la formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas irradiadas con sonido (hablando estrictamente de líquidos).²⁹ La cavitación se debe principalmente al fenómeno de expansión de las ondas, las cuales crean una presión negativa o descenso brusco de esta en el medio. Si esta es lo suficientemente fuerte para romper las fuerzas intermoleculares de Van der Waals del líquido, se forman pequeñas cavidades o microburbujas rellenas de gas. La cavitación se considera como un proceso nucleado, lo que significa que estas burbujas a escala micrométrica se formarán en puntos débiles preexistentes en el líquido, tales como grietas llenas de gas situadas en partículas suspendidas de materia o microburbujas transitorias de cavitación. Conforme se forman las microburbujas, éstas absorben la energía de las ondas de ultrasonido y crecen. Sin embargo, se llegará a una etapa en la que éstas no pueden absorber la energía de manera eficiente, con lo cual la cavidad ya no puede sostenerse e implota. Es esta implosión de la cavidad la que crea un ambiente inusual para ciertos procesos, incluyendo reacciones químicas. Estas condiciones mencionadas son extremas, llegando a los 5000 K y a presiones que van de las 1000 a las 2000 atm.³⁰ La Figura 1.8 muestra el proceso de formación, crecimiento e implosión de una burbuja bajo la aplicación de ondas sonoras.

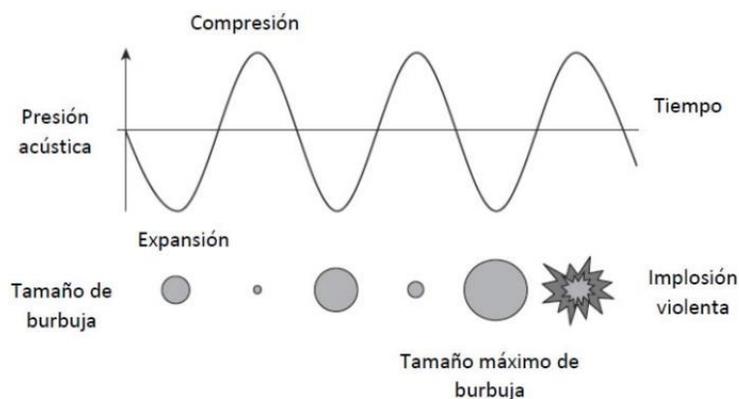


Figura 1.8. Formación de microburbujas bajo la influencia de las ondas ultrasónicas, relacionándose con el proceso de rarefacción y compresión.

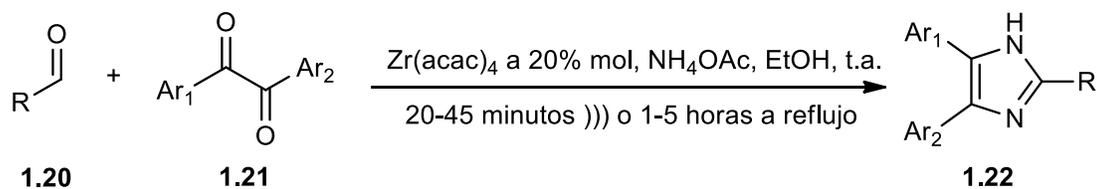
1.4.1.2. Variables que afectan la cavitación

Existen condiciones que afectan de manera importante el fenómeno de cavitación. Si éste se da bajo el concepto de una burbuja que sigue una serie de pasos hasta la implosión, todo dependerá de la formación de la burbuja. Los factores principales que afectan la formación de la misma son el tipo de disolvente (con variables internas como la presión de vapor, conductividad térmica, tensión superficial y viscosidad del mismo), temperatura del medio, la frecuencia del US, la intensidad acústica e inclusive los gases disueltos.³⁰

1.4.2. Aplicación en síntesis orgánica

A continuación, se muestran algunas síntesis promovidas por US y, en algunos casos, se comparan con condiciones convencionales.

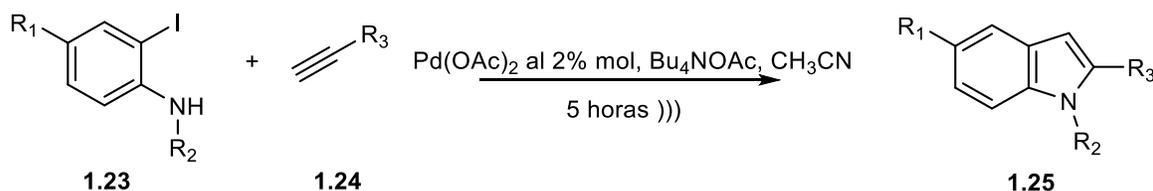
a) Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituídos: La reacción entre aldehídos y compuestos 1,2-dicarbonílicos en presencia de acetato de amonio y acetilacetato de zirconio ($Zr(acac)_4$) al 20% a temperatura ambiente. El tiempo de reacción fue menor que en condiciones de calentamiento convencional,³⁰ Esquema 1.7.



R = arilo, heteroarilo, alqueno y alifático
 Ar₁ = C₆H₅, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄
 Ar₂ = C₆H₅, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-F-C₆H₄

Esquema 1.7. Obtención de imidazoles 2,4,5-trisustituídos con ultrasonido y comparándolo con calentamiento convencional.

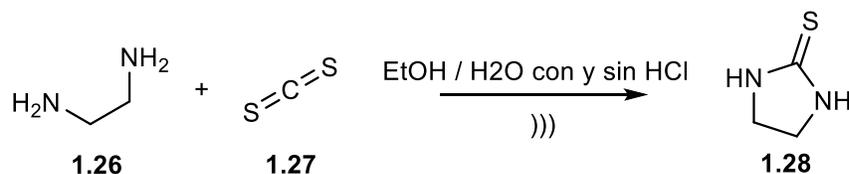
b) Síntesis de índoles 2-sustituídos: La reacción de *o*-yodoanilinas con 1-alquinos en la presencia de Pd(OAc)₂ bajo US para la síntesis de anillos de indol, produce rendimientos moderadamente buenos,³⁰ Esquema 1.8.



R₁ = H, Me, CO₂Me, COMe
 R₂ = Ts, Ms
 R₃ = Ph, 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 3-F-Ph, 1-naftilo

Esquema 1.8. Obtención de índoles 2-sustituídos por irradiación con US.

c) Síntesis de imidazolidin-2-tiona: Su síntesis bajo US fue reportada partiendo de etilendiamina y disulfuro de carbono en sistemas de metanol y agua como disolventes. La reacción ocurrió bajo catálisis ácida (HCl) y sin ella. Los rendimientos dependían de gran manera de la temperatura y la acidez del sistema.³⁰ Esquema 1.9.



Esquema 1.9. Obtención de imidazolin-2-tiona con y sin medio ácido.

1.5. REFERENCIAS

- 1.- Colin, A. B., *Química ambiental*, Editorial: Reverté, España, **2001**, 3-5
- 2.- Orozco, B. C., Pérez S. A. *et.al.*, *Contaminación ambiental, una visión desde la química*. Editorial: Thomson, **2004**, 4-30
- 3.- Crecente, J., *Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol-carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y núcleos de dendrímeros. Aplicaciones*. Tesis de Doctorado, Facultad de Ciencias, Universidad de Santiago de Compostela, **2009**
4. - Vanderhoff, J. W., *Carrying out chemical reactions using microwave energy*. Dow Chemical Company US. **1969**, 3, 432
5. - Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948
- 6.- Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282
7. - Lidstro, P.; Tierney, J.; Wathey, B., Westman, J., *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9225-9283
- 8.- Correa, L. P.; Hernández, E., *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, **2011**, 42, 6-25
- 9.-Escobedo, R.; Miranda, R.; Martínez, J., *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, 17, 453-479
- 10.- Tierney, J. P.; Lidström, P., *Microwave assisted organic synthesis.*, **2005**, Boca Raton, Estados Unidos de América: CRC Press.
- 11.- Mason, T. J.; Lorimer, J. P., *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag, **2002**
- 12.-Butcher, G., *Tour of the Electromagnetic Spectrum*. National Aeronautics and Space Administration (NASA). Estados Unidos, **2010**
- 13.- Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 41, 4945 - 4948
14. - Olofsson, K.; Kim, S. Y.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4539 – 4541
- 15.- Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4649-4663
- 16.- Alcérreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F., *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1295-1301
- 17.- Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R., *Synth. Commun.*, **2001**, 45, 206-207

- 18.- Manahan, Stanley, “*Introducción a la Química Ambiental*”, Editorial Reverte, España, **2007**. Pag. 9-10
- 19.- Bose, A. K.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; He, W.; Speck, J., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3213-3215
20. - Bilecka, I.; Niederberger, M., *Nanoscale*, **2010**, *8*, 1358-1374
21. - Thostenson, E. T.; Chow, T. W., *Microwave processing: fundamentals and applications*. Composites: Part A, **1999**, *30*, 1055-1071
- 22.- M. Oustrooumov., *Espectrometría Infrarroja de Reflexión en Mineralogía Avanzada, Gemología y Arqueometría*. Unidad de Apoyo Editorial UNAM, México, **2007**. Pago. 10
- 23.- Riovalle V.F., *Diseño y construcción de un reactor de radiación infrarroja, para ser usado en docencia e investigación*. Tesis de Licenciatura, Química Industrial, FES-Cuautitlán, UNAM, **2005**
24. - Worthy, W., *Ultrasound Proves to be a Versatile Tool for Chemists*, C&EN, October 7, **1991**
25. - Mika, S.; Pham, T.; Shrestha, R. A., *Ultrasound Technology in Green Chemistry*. Springer Briefs in Green Chemistry for Sustainability, **2011**
26. - Mason, T. J.; Lorimer, J. P., *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag, **2011**
27. - Esclapez, M. D.; García-Pérez, J. V.; Mulet, A; Cárcel, J. A., *Food Engineering Reviews*, **2011**, *3*, 108-120
28. - Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudho, A., *Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry*, **2012**, Taylor & Francis Group.
29. - Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P., *Ultrason. Sonochem*, **2013**, *20*, 1327-1336
- 30.- Cella, R.; Stefani, H. A., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619-2641

2.1. HIPÓTESIS

Hipótesis 1:

Si se preparan derivados de la 5-(amino-sustituido)-2-nitroacetanilidas y 5-(amino-sustituido)-2-nitroanilinas, por medio de fuentes alternas de energía como microondas, infrarrojo y ultrasonido y a la par una metodología alternativa dual infrarrojo-ultrasonido, mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática, donde dichos compuestos se utilizarán como intermediarios para la síntesis de derivados del núcleo del benzimidazol y derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, entonces se podrán optimizarlos tiempos, los rendimientos de reacción y minimización de subproductos de estas moléculas objetivo.

Hipótesis 2:

Si se logran variar los sustituyentes en las posiciones 2 y 5(6) del núcleo del benzimidazol y de derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, entonces podrán ser candidatos potenciales debido a un incremento de su actividad biológica, en particular antibacteriana y antifúngica.

3.1. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad es indispensable desarrollar e implementar nuevas estrategias sintéticas que sean amistosas con el medio ambiente, mediante el diseño de nuevos procesos; para ello es necesario desarrollar e implementar estrategias sintéticas que sean más amigables con éste. Las fuentes alternativas para promover reacciones como radiación de infrarrojo y microondas, así como por ultrasonido, han sido utilizadas con gran eficacia con la finalidad de encontrar una química en vías de sostenibilidad. De acuerdo con lo descrito anteriormente, resulta entonces interesante el llevar a cabo la producción de series de moléculas que puedan presentar actividad farmacológica interesante como: derivados del benzimidazol y nuevos sistemas con la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, esto mediante un estudio comparativo entre un calentamiento térmico convencional y fuentes energéticas no convencionales, como el empleo de las energías mencionadas previamente, así como una novedosa combinación simultánea de energías de infrarrojo y ultrasonido. Adicionalmente donde los compuestos obtenidos podrían presentar actividad anticancerígena, antifúngica y antibacteriana importante.

4.1. OBJETIVOS

4.1.1. Objetivo general

Obtener 5(6)-anilino-, 5(6)-etanolamino- y 5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazoles y novedosos sistemas 1,2,6-triazaciclonoatrieno, 1,2,6-triazaciclodecatrieno y 1,2,6-triazacicloundecatrieno en el contexto de la Química Verde mediante el uso de energía térmica y de microondas, infrarrojo y ultrasonido, así como de una combinación simultánea de energía dual como es infrarrojo-ultrasonido optimizando sus rendimientos, así como evaluar su posible actividad biológica.

4.1.2 Objetivos particulares

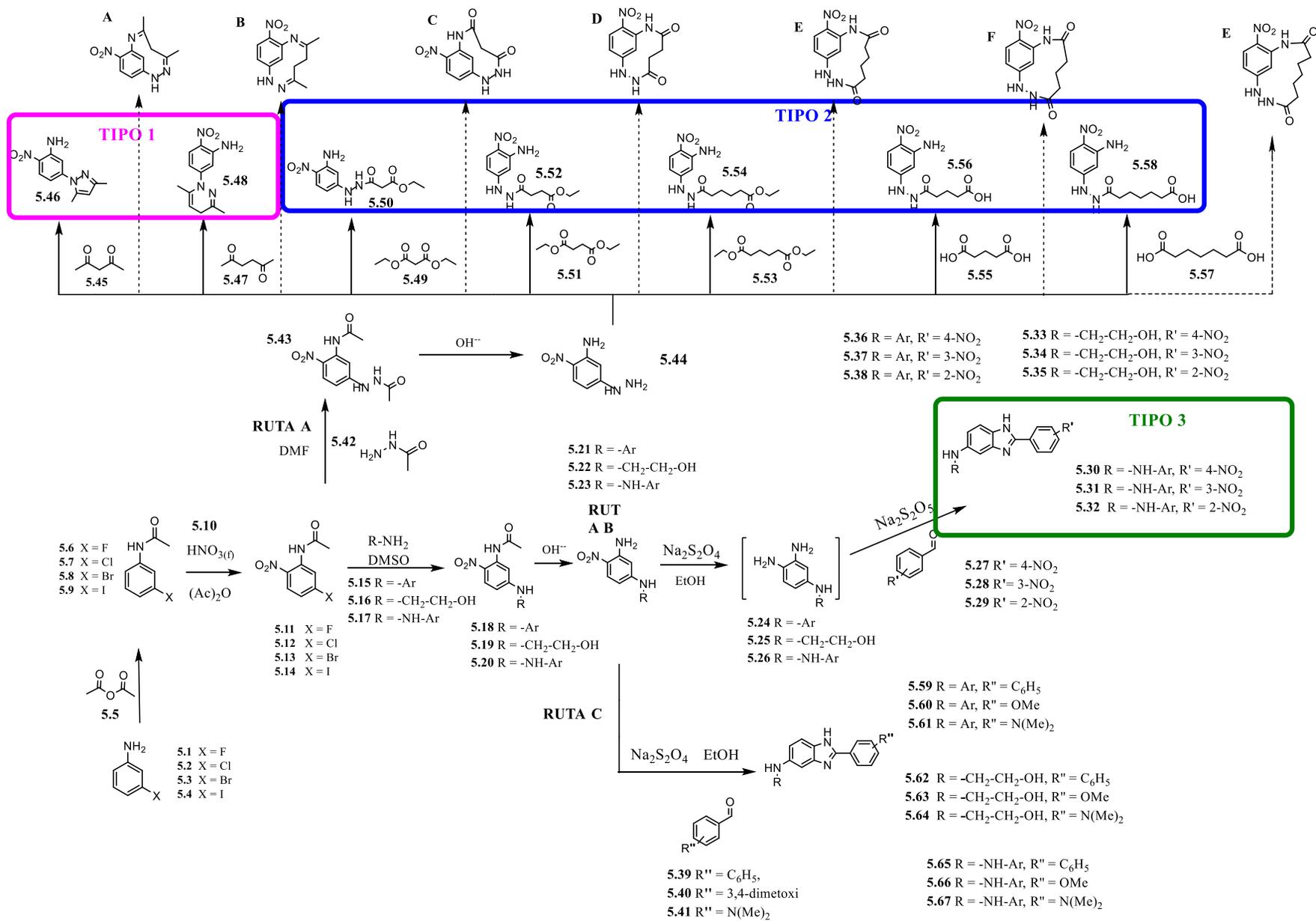
1. Llevar a cabo reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) con aminas primarias aromáticas y alifáticas, para desplazar un halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo) en 5-halo-2-nitroacetanilida y 5-halo-2-nitroanilina.
2. Emplear los compuestos obtenidos como intermediarios para la generación de nuevos benzimidazoles y sistemas de tipo: 1,2,6-triazaciclonoatrieno, 1,2,6-triazaciclodecatrieno, 1,2,6-triazacicloundecatrieno, dentro del contexto de la Química Verde.
3. Emplear fuentes alternas de energía a la térmica convencional, como: microondas, infrarrojo, sonicación y una novedosa combinación simultánea de las dos últimas, en la síntesis de las moléculas objetivo.
4. Realizar un estudio comparativo en la síntesis de los compuestos mencionados observando las diferencias en selectividad, tiempos y rendimientos de reacción cuando se emplean las diferentes fuentes de energía.
5. Sintetizar por medio de alta dilución los compuestos tipo 1,2,6-triazaciclonoatrieno, 1,2,6-triazaciclodecatrieno, 1,2,6-triazacicloundecatrieno
6. Evaluar, mediante pruebas cualitativas, la actividad biológica de los compuestos en su acción:

Anticancerígena: Líneas celulares HeLa, MCF-7, D54

Antifúngica: *Candida albicans*

Antibacteriana: *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*

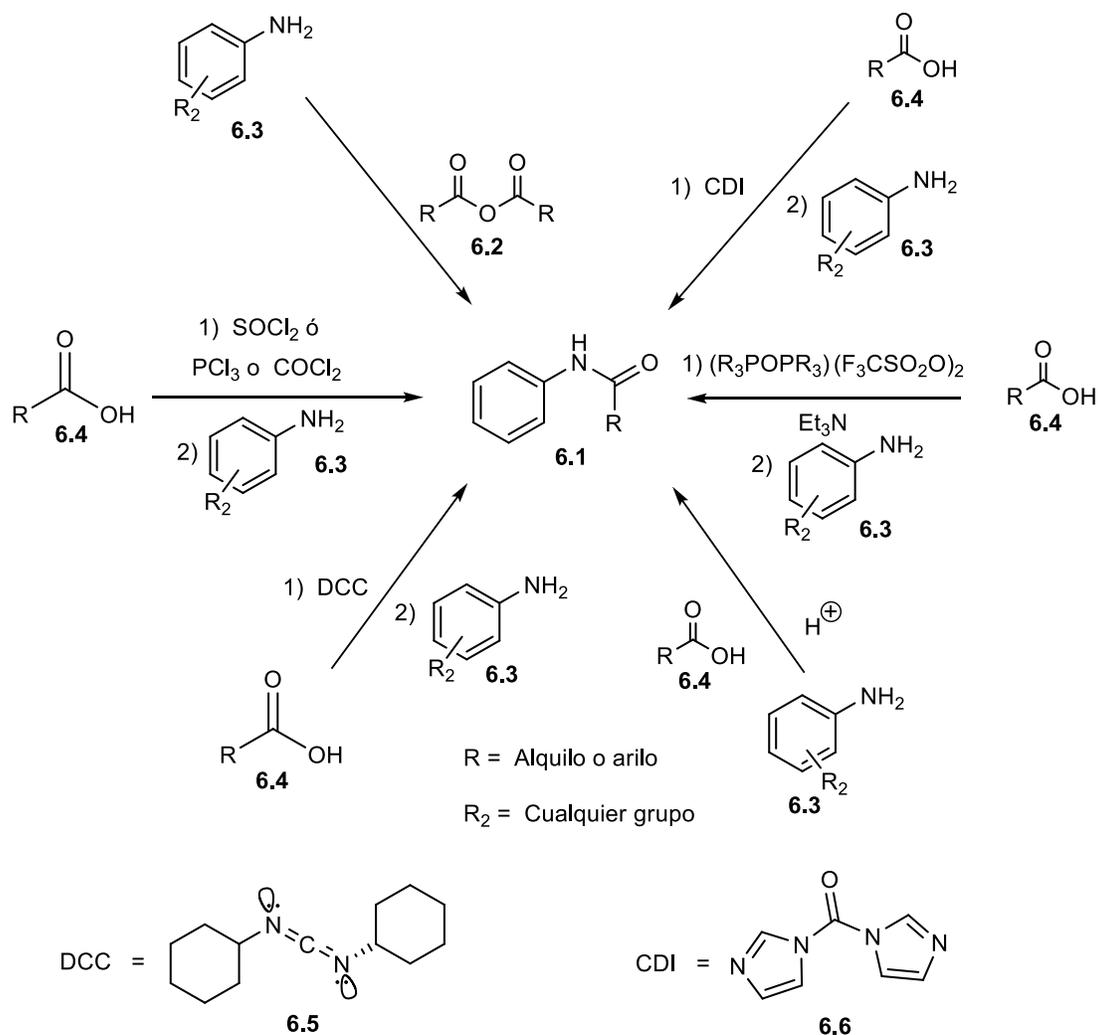
5.1. PLANTEAMIENTO DE LA RUTA SINTÉTICA PROPUESTA EL



6.1. ANTECEDENTES

6.1.1. Síntesis de acetanilidas

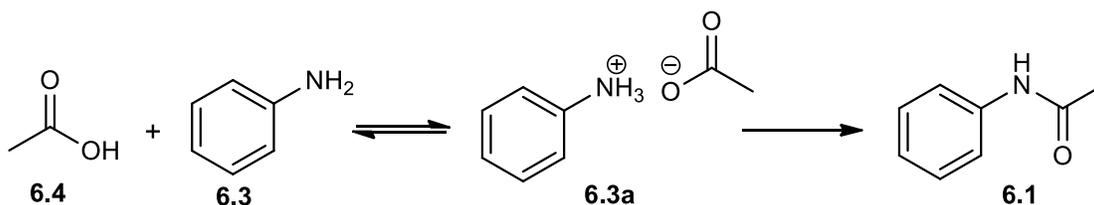
Dentro de la variedad de métodos que existen para la síntesis de acetanilidas, se pueden usar las formas más activas de los ácidos carboxílicos como es el caso de los anhídridos y halogenuros de ácido, o utilizar agentes que forman carboxilos activados¹⁻⁶ *in situ* con el ácido y hacerlos reaccionar después con las aminas deseadas. A continuación, se presentan algunos ejemplos (Esquema 6.1).



Esquema 6.1. Métodos de síntesis de carboxamidas.

6.1.1.1. A partir de ácidos carboxílicos

La reacción entre un ácido y una amina para la formación del enlace amida es una condensación que ocurre por adición de la amina al carbonilo, seguido de la eliminación de agua. Al mezclar una amina con un ácido carboxílico ocurre primero una reacción ácido-base para formar una sal de amonio estable. En otras palabras, la formación de la amida tiene que luchar contra factores termodinámicos adversos como el equilibrio mostrado en el Esquema 6.2.



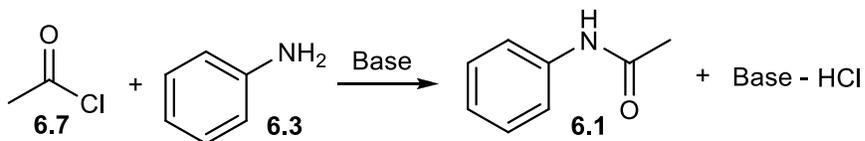
Esquema 6.2. Equilibrio ácido-base en la formación de amidas.

Por lo tanto, la activación del ácido, mediante la unión de un buen grupo saliente al grupo carbonilo del ácido, es necesaria para permitir un ataque por el grupo amino en condiciones más suaves.⁷

6.1.1.2. A partir de cloruros de acilo

La formación de los cloruros de acilo (también llamados cloruros de ácido) es uno de los métodos más convenientes para activar un ácido carboxílico. Aunque hay numerosos cloruros de acilo comercialmente disponibles, cuando un cloruro en particular no se puede adquirir, se prepara en el laboratorio calentando el ácido carboxílico con diversos agentes clorados en exceso para evitar la formación del anhídrido del ácido. Los agentes clorados más empleados son: cloruro de tionilo (SOCl₂), cloruro de oxalilo (COCl₂), tricloruro de fósforo (PCl₃), oxiclorigen de fósforo (POCl₃) o pentaclorigen de fósforo (PCl₅).⁷ El cloruro de acilo generado se libera del exceso del agente clorado. En un segundo paso se trata con una amina.⁸ Usualmente se requiere una base adicional para neutralizar el HCl formado y evitar la conversión de la amina en su sal no reactiva.⁹

El acoplamiento se realiza generalmente en disolventes inertes anhidros, en presencia de una amina terciaria no nucleofílica (NEt₃, DIEA también llamada base de Hünig o *N*-metilmorfolina)⁸ Esquema 6.3.

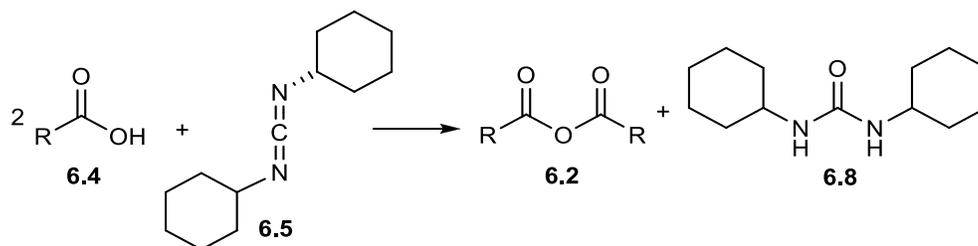


Esquema 6.3. Acoplamiento del cloruro de acilo con la amina

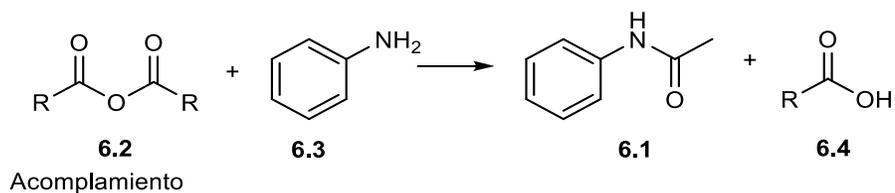
6.1.1.3. A partir de anhídridos

La diversidad de los anhídridos disponibles en el mercado es bastante limitada. A menudo el anhídrido deseado tiene que ser preparado de antemano. Los anhídridos simétricos se forman ya sea por calentamiento del ácido correspondiente⁹ o en condiciones más suaves, al reaccionar dos moléculas de ácido en presencia de un equivalente de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC).¹⁰ El anhídrido se hace reaccionar en un segundo paso con la amina seleccionada.

La principal limitación es que solo la mitad del ácido es convertido a la amida y la otra mitad se desperdicia. Esto podría ser un problema si el ácido es muy valioso¹¹ (Esquema 6.4).



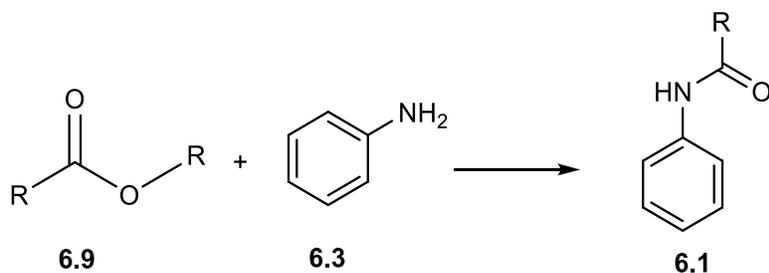
Preparación del anhídrido



Esquema 6.4. Formación de amidas a partir anhídridos.

6.1.1.4. A partir de ésteres

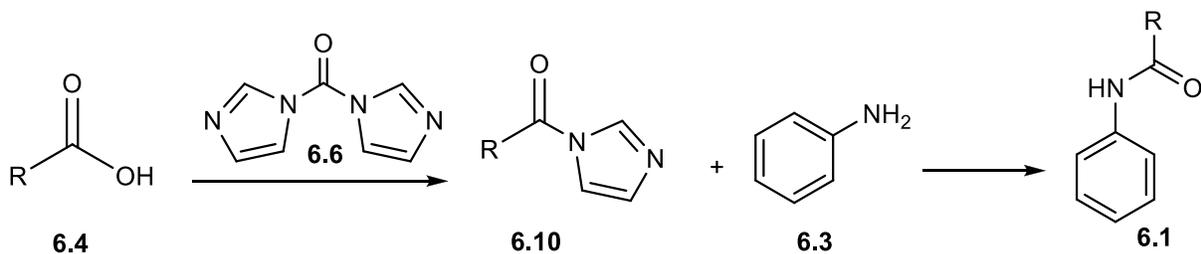
Los ésteres de ácidos carboxílicos no pueden ser considerados como especies activas y son comúnmente utilizados como protección de los ácidos en la síntesis de péptidos. Sin embargo, pueden ser utilizados de vez en cuando para desplazar el alcóxido por las aminas en condiciones extremas de temperatura o la adición de un ácido de Lewis (por ejemplo, TiCl_4). Los ésteres activos, como ésteres aromáticos, son generalmente más fáciles de hidrolizar que los ésteres de alquilo y son propensos a reaccionar con una gran variedad de nucleófilos.⁸ Esquema 6.5.



Esquema 6.5. Formación de amida a partir de ésteres.

6.1.1.5. Vía agentes acoplantes

El *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) es un agente acoplante útil que permite la formación de la amida. Prácticamente, el acilimidazol (imidazólido) es preformado durante 1 hora y luego se adiciona la amina.⁸ Esta reacción, que genera imidazol *in situ*, no requiere una base adicional y generalmente se obtienen rendimientos elevados. Este agente es comúnmente usado en gran escala en la química de los péptidos y su uso puede ser extendido a la formación de ésteres y tioésteres.¹⁰ (Esquema 6.6).



Esquema 6.6. Acoplamiento mediante CDI para formar amidas.

6.2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

6.2.1. Material y equipo

Los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación: 3-fluoroanilina, 3-cloroanilina, 3-bromoanilina, 3-yodoanilina y anhídrido acético.

Para energía de infrarrojo se usó una lámpara OSRAM de 250W, filamento de titanio. El equipo de Ultrasonido fue Cole-Parmer Inst. CPX500 de 20 KHz. El horno químico de microondas fue ESEVE-MIC-1 de 762W y 60Hz de frecuencia. Para puntos de fusión se utilizó un aparato de FISHER-JOHNS y no están corregidos. Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro de FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer, utilizando la técnica de reflectancia totalmente atenuada (ATR). Las unidades se reportan en cm^{-1} . Los espectros de masas de

baja y alta resolución fueron determinados en un espectrómetro JEOL JMS-AccuTOF T100CC, mediante la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en inglés), los valores se expresan en relaciones de masa/carga (m/z). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ^1H) se realizaron en un equipo VARIAN VXR-300s (300 MHz) y un equipo Mercury-300BB. Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). Se utilizaron como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3) y sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (DMSO_{d6}). La combinación de IR/US se realizó mediante los equipos mencionados para las energía de ultrasonido e infrarrojo para que actúen de manera simultánea, Es importante hacer notar que el equipo empleado para este fin no es comercial y es la primera vez que esta combinación se usa en síntesis orgánica, Figura 6.1.

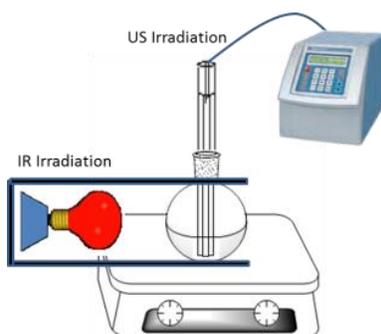
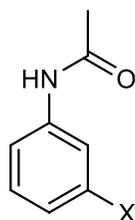


Figura 6.1. Montaje del equipo para la combinación de energías IR-US.

Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 0.110 mol de la 3-haloanilina adecuada (**5.1-5.4**), se le agregaron 0.160 mol de anhídrido acético. Posteriormente se irradió con la energía correspondiente (Térmica, IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario (Tabla 6.1). Se tomaron 2 mL de la mezcla de reacción y se vertió sobre hielo-agua, el precipitado formado se separó por filtración al vacío. Los puntos de fusión de las 3-halogenacetanilida correspondientes (**5.6-5.9**), se muestran en la Tabla antes mencionada.

6.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.3.1. Acetilación de las 3-haloanilinas

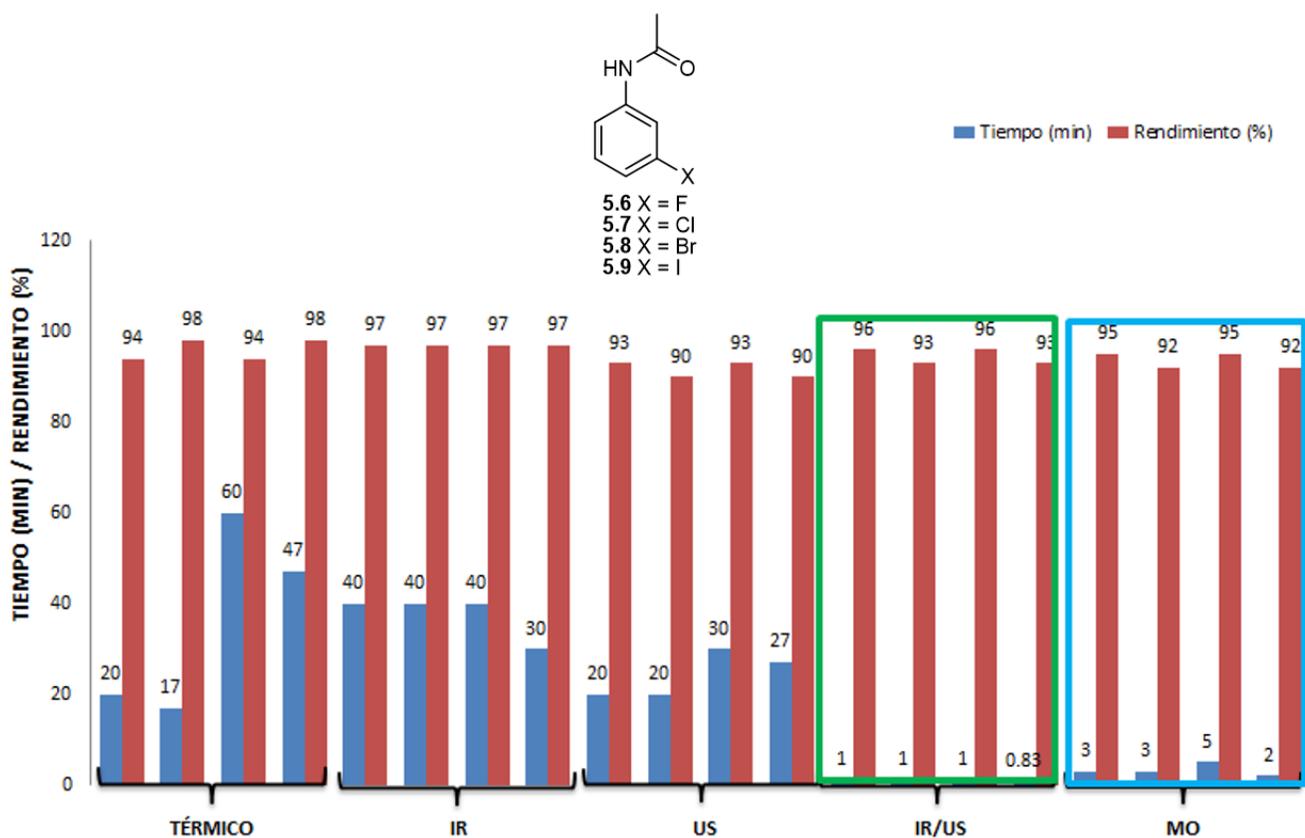


5.6 X = F
5.7 X = Cl
5.8 X = Br
5.9 X = I

Tabla 6.1. Acetilación de 3-haloanilinas por diferentes formas de activación

Compuesto	Térmica (100 °C)	IR (100 °C)	US (100 °C)	IR-US (100 °C)	MO (100 °C)	P.f (°C)	
	Tiempo (min) / Rendimiento (%)	Exp.	Lit.				
5.6	20 / 94	40 / 97	20 / 93	1 / 96	3 / 95	80-82	82 – 84 ¹
5.7	17 / 98	40 / 97	20 / 90	1 / 93	3 / 92	74-75	73 ²
5.8	60 / 94	40 / 97	30 / 93	1 / 96	5 / 95	85-86	86 – 87 ³
5.9	47 / 98	30 / 97	27 / 90	0.83 / 93	2 / 92	116-118	118 – 119 ⁴
Tiempos de 0.83 a 60 min y Rendimientos de 90 a 98%							

Por ejemplo, para la irradiación IR/US los tiempos se tomaron a partir de cuatro minutos, después de iniciar el calentamiento correspondiente., ya que es cuando se alcanza la temperatura adecuada para que caiga la primera gota del reflujo. Para tener una visualización más precisa de los datos compilados en la Tabla 6.1, se procedió a graficar dichos datos, como se observa en la Gráfica 6.1.

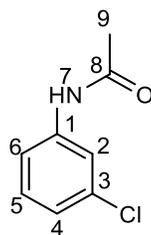


Grafica 6.1. Acetilación de las 3-halogenanilinas

Para el mismo ejemplo, se sabe que la irradiación infrarroja electromagnética altera el comportamiento rotacional y vibratorio de las moléculas y que el ultrasonido, en un medio líquido por la alta energía mecánica, es capaz de formar burbujas, las cuales al implotar inducen la fragmentación de la partícula y la excitación de la molécula.¹²

6.4. DATOS ESPECTROSCÓPICOS

Por tratarse de series homologas de compuestos, en todos los casos solo se analizará uno de cada serie.



3-Cloroacetanilida (5.7)

En el espectro de IR se observaron bandas en 3297 cm^{-1} y 3255 cm^{-1} que corresponden a los enlaces NH; mientras que las bandas ubicadas en 3185 , 3120 y 3096 cm^{-1} corresponden a los CH's aromáticos y el CH_3 ; la banda en 1671 cm^{-1} corresponde al grupo carbonilo; luego las bandas ubicadas 1593 y 1279 cm^{-1} se asignaron al enlace C-N; en 1473 y 1309 cm^{-1} aparecen las bandas asignadas al enlace C=C y finalmente, en 783 cm^{-1} se encuentra la banda asignada al enlace C-Cl. La correspondiente información al resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 6.2.

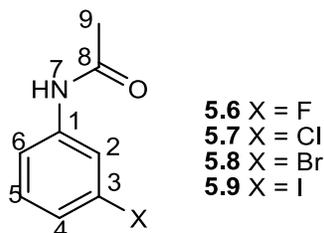


Tabla 6.2. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.6-5.9

IR, ATR, Banda asignada (ν , cm^{-1})			
COMPUESTO			
5.6	5.7	5.8	5.9
3297, 3255 (NH)	3297, 3255 (NH)	3292, 3245 (NH)	3291, 3249 (NH)
3199, 3139, 3085 (CH's, CH_3)	3185, 3120, 3076 (CH's, CH_3)	3109, 3076, 3016 (CH's, CH_3)	3175, 3109, 3078 (CH's, CH_3)
1934, 863 (C-F)	783 (C-Cl)	870 (C-Br)	990 (C-I)
1666 (C=O)	1671 (C=O)	1662 (C=O)	1665 (C=O)
1612, 1259 (C-N)	1593, 1279 (C-N)	1588, 1281 (C-N)	1580, 1279 (C-N)
1442, 1320 (C=C)	1473, 1309 (C=C)	1468, 1308 (C=C)	1465, 1302 (C=C)

Los datos correspondientes a la espectroscopia de masas de baja y alta resolución de las moléculas objetivo **5.6-5.9** se presentan de manera resumida en la Tabla 6.3. Como puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa tanto a baja como alta resolución los respectivos iones aducto $[\text{M}+\text{H}]^+$ formados un pico con m/z 170 (100%), el cual es el pico base y a su vez es el ion molecular.

Tabla 6.3. Datos de EM DART (19eV), m/z (%ar) [Asignación] para los compuestos 5.6-5.9

BAJA RESOLUCIÓN			
5.6 (F)	5.7 (Cl)	5.8 (Br)	5.9 (I)
m/z 154 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 170 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 214 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 261 (100) $[\text{M}+1]^+$
ALTA RESOLUCIÓN			
m/z 154.06667 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 170.03805 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 213.98713 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 261.97358 (100) $[\text{M}+1]^+$
$\text{C}_8\text{H}_9\text{FNO}$	$\text{C}_8\text{H}_9\text{ClNO}$	$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrNO}$	$\text{C}_8\text{H}_9\text{INO}$

En el espectro de RMN ^1H hay un desplazamiento a 2.05 ppm una señal simple que integra para tres protones que corresponden al grupo metilo; centrado en 7.06 aparece una señal cuádruple, que integra para un protón, H_4 , con una $J = 8.1\text{ Hz}$ y otra $J = 2.1\text{ Hz}$; aparece una señal triple centrada en 7.29 ppm que integra para un protón, H_5 , con una $J = 8.1\text{ Hz}$; una doble señal cuádruple centrada en 7.41 ppm que integra para un protón, H_6 , con una $J = 8.1\text{ Hz}$

y otra de $J = 2.1$ Hz; posteriormente una señal triple centrada en 7.81 ppm que integra para un protón, H_2 , con una $J = 2.1$ Hz; el protón intercambiable NH de la amida, su desplazamiento se encontró en 10.11 ppm. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 6.4.

Tabla 6.4. Datos de los espectros de RNM 1H para los compuestos 5.6–5.9

RNM 1H (300 MHz; δ ppm, DMSO $_{d6}$)			
COMPUESTO			
5.6	5.7	5.8	5.9
2.08 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)	2.05 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)	2.18 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)	2.03 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)
6.75- 6.82 (m, 1H, H ₄)	7.06 (dc, 1H, H ₄ , $J = 8.1$ Hz $J = 2.1$ Hz)	7.15 (t, 1H, H ₅ , $J = 7.5$ Hz)	6.91 (t, 1H, H ₆ , $J = 8.1$ Hz)
7.25 – 7.33 (m, 2H; H _{5,6})	7.29 (t, 1H, H ₅ , $J = 8.1$ Hz)	7.22 (d, 1H, H ₆ , $J = 7.2$ Hz)	7.25 (d, 1H, H ₅ , $J = 8$ Hz)
7.68 (dd, 1H, H ₂ , $J = 11.7$ Hz; $J = 2.1$ Hz)	7.41 (dc, 1H, H ₆ , $J = 8.1$ Hz $Y J = 2.1$ Hz)	7.41 (d, 1H, H ₄ , $J = 7.5$ Hz)	7.43 (d, 1H, H ₄ , $J = 3$ Hz)
	7.81 (t, 1H, H ₂ , $J = 2.1$ Hz)	7.79 (s, 1H, H ₂)	7.96 (s, 1H, H ₂)
9.32 (s, 1H, H ₇ , NH)	10.11 (s, 1H, H ₇ , NH)	8.18 (s, 1H, H ₇ NH)	9.51 (s, 1H, H ₇ , NH)

En el espectro de RNM ^{13}C , en un desplazamiento de 25.7 ppm se encuentra a C₉ perteneciente al grupo metilo, en 121.6 ppm, 123.4 ppm, 126.9 ppm, 135.8 ppm, se encuentra C₆, C₂, C₄ y C₅, respectivamente; 141.6 ppm se le asignó a C₃, el desplazamiento de 143.0 ppm se asignó para C₁ el cual está unido al grupo amido y en 169.1 ppm aparece el carbono del carbonilo. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 6.5.

Tabla 6.5. Datos de los espectros de RNM ^{13}C para los compuestos 5.6–5.9

RNM ^{13}C (75 MHz; δ ppm, DMSO $_{d6}$)			
COMPUESTO			
5.6	5.7	5.8	5.9
21.9 C ₉	25.7 C ₉	23.5 C ₉	24.4 C ₉
106.3 C ₄	121.6 C ₆	93.2 C ₆	118.5 C ₆
110.0 C ₂	123.4 C ₂	118.0 C ₂	122.5 C ₂
115.2 C ₆	126.9 C ₄	127.4 C ₃	123.0 C ₃
130.9 C ₅	135.8 C ₅	129.5 C ₄	127.2 C ₄
141.6 C ₁	141.6 C ₃	131.4 C ₅	130.2 C ₅
162.8 C ₃	143.0 C ₁	139.6 C ₁	139.2 C ₁
169.3 C ₈	169.1 C ₈	168.3 C ₈	169.0 C ₈

6.5. CONCLUSIONES

La acetilación de las aminas con la nueva irradiación simultánea de IR-US se alcanzó con éxito y de forma eficiente, ya que hubo conversión completa de los sustratos a la acetanilida correspondiente y con tiempos más cortos de reacción que las otras energías fuentes empleadas y con excelentes rendimientos de 90 a 98%.

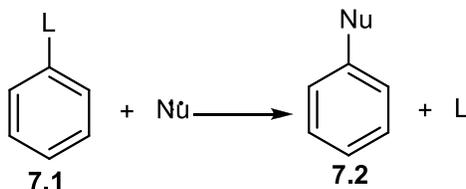
Esta metodología puede ser una buena alternativa en la síntesis orgánica, pero obviamente debe ser evaluada en más transformaciones químicas, con la identificación de parámetros óptimos para cada uno, y esto representa nuevos desafíos. Por lo tanto, el uso menor de la energía para SIUI es un acercamiento excelente al sexto principio de la química verde.

6.6. REFERENCIAS

- 1.- Fersht, A. R.; Jencks, W. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5432-5442
- 2.- Adams, R.; Ulich, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599-611
- 3.- Furnish, B.; Hannaford, A.; Smith, P.; Tatchell, A., *Vogels A text-book of Practical Organic Chemistry*, 38 ed., Longmans Scientific & Technical, Great Britain, **1990**, Pp. 693-697, 916-918
- 4.- Sorrell, T. N., *Organic Chemistry*, Sausalito, California, **1999**, Pp 929-932
- 5.- Hafle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H., *Angew. Chem.*, **1978**, *17*, 569-582
- 6.- Kumar, S.; Seth, M.; Bhaduri, A.; Visen, P.; Misra, A.; Gupta, S.; Fatima, N.; Katiyar, J.; Sen A., *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 1083-1089
- 7.- Boyd, R. N.; Morrison, R. T. *Química Orgánica*; Addison-Wesley Iberoamericana: México **1976**. Pp. 1167-1176
- 8.- Montalbetti, C.; Falque, V., *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 10827-10852
- 9.- McMurry, J. *Química Orgánica*; 5ª. International Thomson Editores: México. **2001**. Pp. 1090-1110
- 10.- Beyer, H.; Mur, J. B.; Walter, W. *Manual de Química Orgánica*; Reverté: país **1986**, Pp. 899-902
- 11.- Bruice, P. Y.; Farfán, N. *Química Orgánica*; Pearson Educación: México, **2008**. Pp. 1040-1042
- 12.-Saikia, U. P.; Hussain, F. L.; Suri, M.; Pahar, P., *Tetraedron Lett.*, **2016**, *57*, 1158–1160
- 13.-Marjorie, P.; Argus, M. F.; Ray, F. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 6122-6123
- 14.-Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Ignatev, N. V.; Schulteb, M.; Makhova, N. N.; *Mendeleev Commun.*, **2010**, *20*, 335–336
- 15.-Arotzky, J.; Butler, R.; Darby, A. C., *J. Chem. Soc.*, **1970**, *19*, 1480–1485

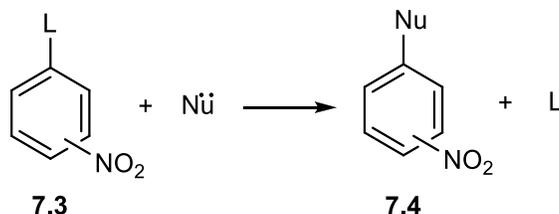
7.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

Las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) son muy empleadas como herramientas en medicina y la industria química, esta forma de reacciones proporciona un método eficiente y libre de metales para la generación de enlaces $C_{aril}-X$ ($X = S, N, O$).¹ Las características anteriores han hecho de amplia importancia a estas reacciones en bioquímica y en química orgánica.^{2,3} Una S_NAr puede definirse como una reacción en la que un nucleófilo aniónico o neutro desplaza a un potencial grupo saliente “L” del anillo aromático. El nucleófilo empleado debe tener al menos un par de electrones libre. Esquema 7.1.



Esquema 7.1. Representación de una reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática.

Debido al sistema aromático de los electrones π del anillo bencénico es intrínsecamente difícil llevar a cabo dicha reacción de S_NAr . Los halógenos presentes en los compuestos de nitroareno usualmente actúan como buenos grupos salientes. Un buen grupo saliente puede ser sin carga, por ejemplo, F, Cl, Br, I, o bien cargados positiva o negativamente, por ejemplo, NR_3^+ SO_3^- , respectivamente. Cuando está la presencia de un grupo electroattractor en el anillo aromático, el mecanismo se denomina proceso de sustitución aromática activada.^{4,5} Algunos grupos electroattractores son el grupo nitro (NO_2) y trifluorometilo (CF_3). La introducción de estos sustituyentes tiene el efecto de reducir la densidad electrónica del sistema del anillo aromático, especialmente en las posiciones *orto* y *para* con respecto al grupo saliente, lo que favorece el ataque nucleofílico en dichas posiciones. Esquema 7.2.

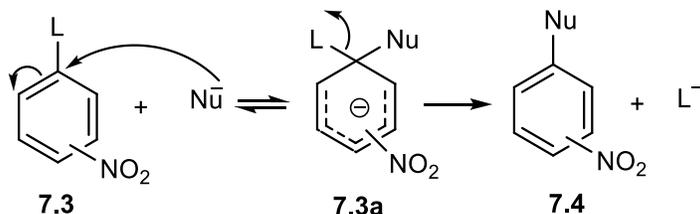


Esquema 7.2. Sustitución Nucleofílica Aromática cuando hay un grupo electroattractor.

Se han discutido varios factores que intervienen en la relación *orto-para* en las que dichas posiciones son activadas por el grupo nitro, el cual estabiliza la carga negativa en los grupos adyacentes en las posiciones *orto* y/o *para*, pero no en la posición *meta*.^{6,7}

7.1.1. Mecanismo de reacción

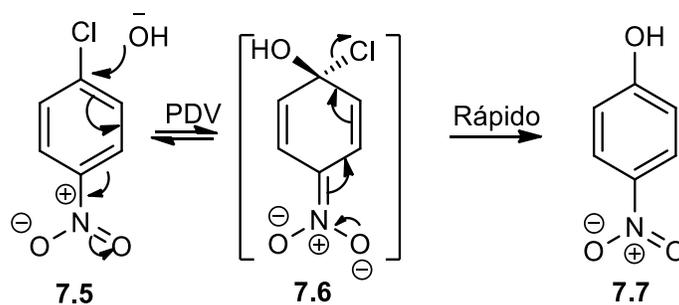
Fue Bunnett en 1951 quien propuso el mecanismo de adición-eliminación para los procesos S_NAr . El primer paso es la adición del nucleófilo (Nu) al carbono electrofílico aromático⁸ para formar un intermediario ciclohexadienilo,⁹ el carbono electrofílico adopta una hibridación sp^3 y la aromaticidad del benceno se rompe, formando un intermediario conocido como complejo Jackson-Meisenheimer.^{5,10} En el segundo paso, este complejo se descompone con la eliminación del grupo saliente para dar el producto de sustitución.¹¹ Esquema 7.3.



Esquema 7.3. Pasos de Adición-Eliminación en la reacción de S_NAr .

7.1.2. Procesos de S_NAr activados por grupos nitro en las posiciones *orto* y *para* con respecto al halógeno

Se ha observado que los compuestos *orto*-halonitrosustituídos reaccionan con mayor velocidad en el desplazamiento del halógeno con aminas primarias o secundarias, mientras que los compuestos *para*-halonitrosustituídos dan con mayor velocidad con iones alcóxido, formando el intermediario tipo Meisenheimer,^{10,11} Esquema 7.4.



PDV= Paso Determinante de la velocidad.

Esquema 7.4. Formación de un intermediario tipo Meisenheimer.

7.1.3. Aislamiento de los complejos intermediarios de la reacción

En 1902, Meisenheimer aisló el compuesto I, Figura 7.1 ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$) a partir de 2,4,6-trinitroanisol y etóxido de potasio, así como también por la reacción de trinitrofenetol y metóxido de potasio.

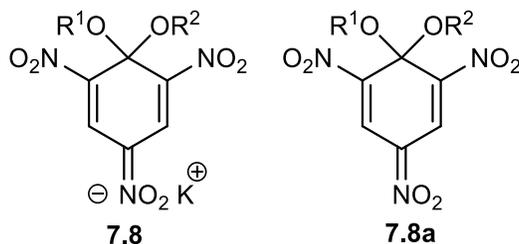


Figura 7.1. Primer intermediario Meisenheimer aislado.

Esta primera evidencia experimental del mecanismo por pasos mencionado anteriormente fue proporcionada independientemente, a comienzos del siglo XX, por Jackson¹² y Meisenheimer¹³ de ahí el nombre del Complejo Jackson-Meisenheimer y que se ha verificado experimentalmente.¹⁴

7.2. Características que afectan al grupo saliente

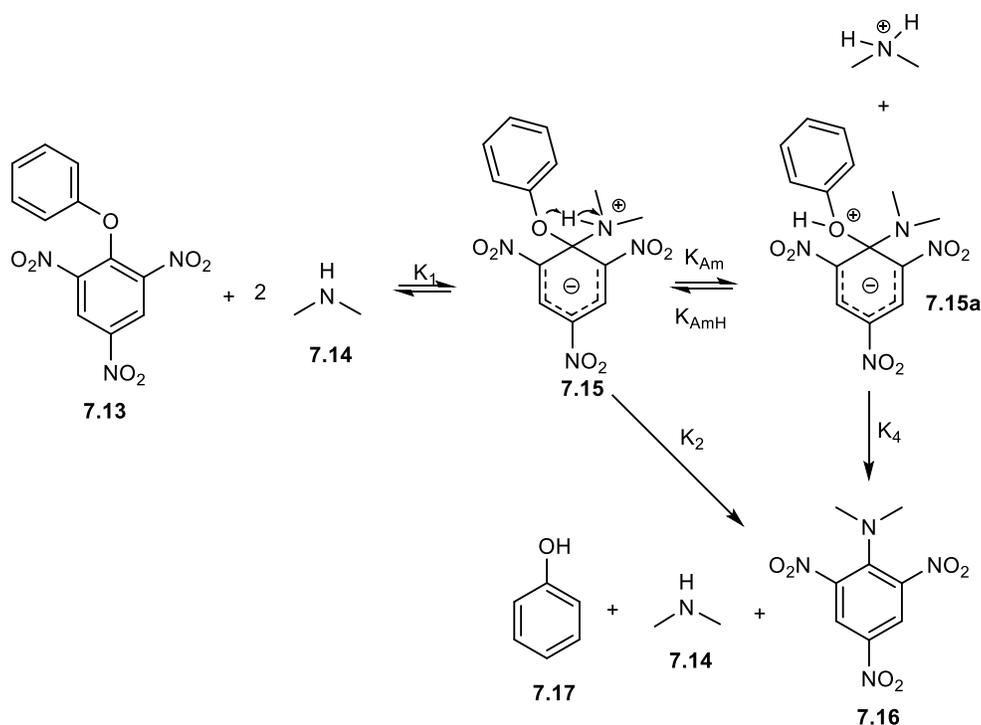
7.2.1. Efecto del elemento

Como se ha descrito con anterioridad, la S_NAr consta de 2 pasos: una adición seguida de una eliminación. Bunnett propone en 1957 que este mecanismo en dos etapas está basado en la variación de la velocidad de sustitución que tiene lugar al cambiar el grupo saliente, a lo que él llamó "efecto del elemento"⁴ basado en la facilidad en que los átomos de la familia de los halógenos son desplazados de un anillo aromático activado, encontrando el orden siguiente: $F > Cl \approx Br > I$.

El "efecto elemento" es considerado evidencia para un mecanismo en el cual, el primer paso, la adición del nucleófilo, es lo que controla la velocidad de dicha adición (aunque esto no es estrictamente cierto en todos los casos).^{15, 16} Así, en el estudio de la reacción de una serie de 1-halo-2,4-dinitrobenzenos con piperidina en metanol, se observó que para los cuatro nucleófilos, la variación máxima encontrada en las velocidades de reacción fue de un factor de cinco.¹⁷

7.2.2. Catálisis básica

Este comportamiento se ha observado en la reacción del 2,4-difluoronitrobenzeno con metóxido de sodio y en las reacciones de 2,4-dicloronitrobenzeno con amoníaco.¹⁸ Se muestra un ejemplo empleando 1,3,5-trinitro-2-fenoxibenceno.¹⁹ Esquema 7.5.



Esquema 7.5. Catálisis básica, empleando dos moles de la amina, una como nucleófilo y otra como base.

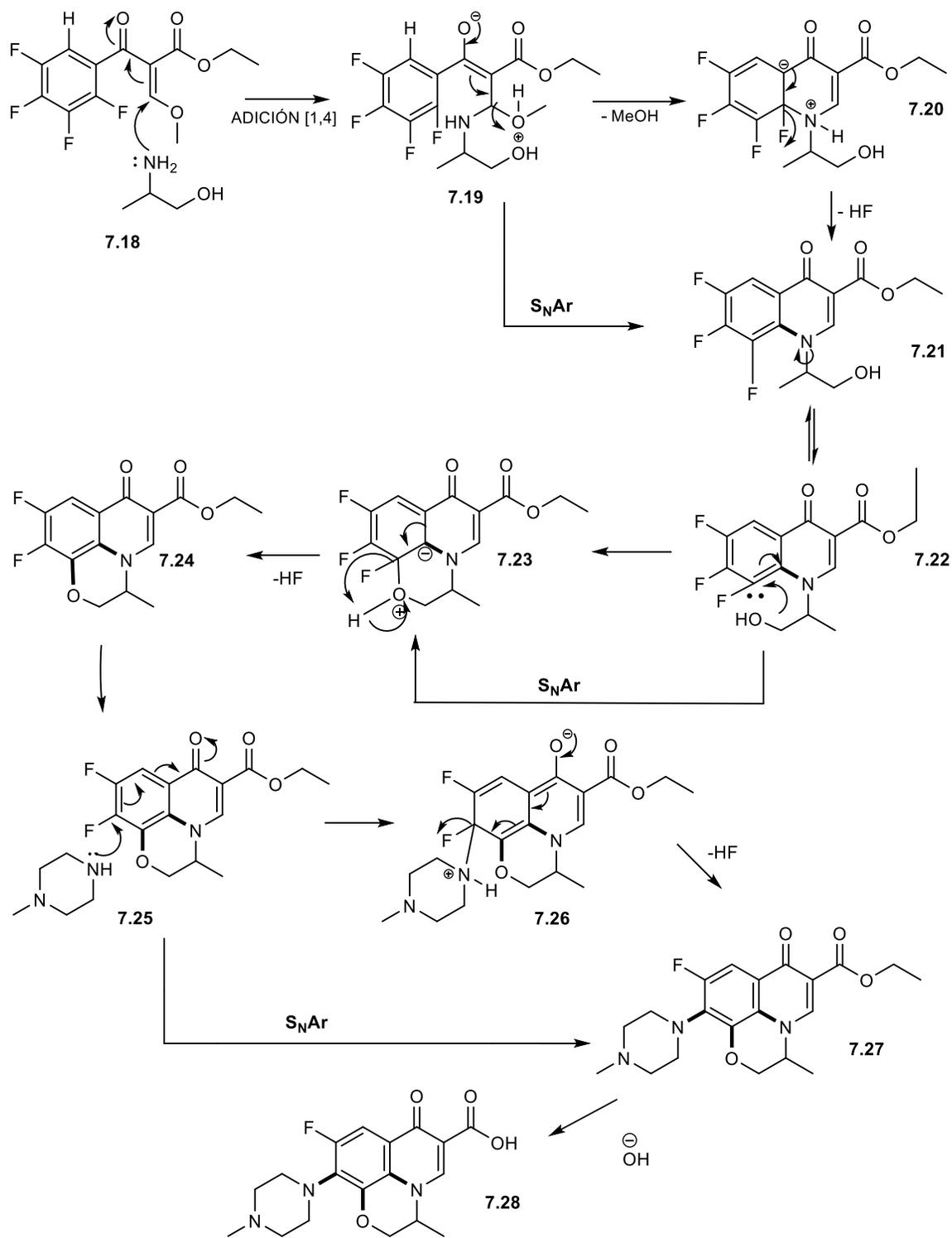
La ausencia de catálisis básica¹⁸ implica que el ataque nucleofílico inicial es la limitante en la velocidad de reacción. Varios estudios previos han informado acerca de grupos electroattractores como los sustituyentes de los anillos aromáticos y la naturaleza de la amina que, como en el caso anterior, la reacción aumenta su rendimiento y velocidad cuando se emplean 2 equivalentes o más de la amina correspondiente para que actúe como nucleófilo y como base y, en algunos casos, como disolvente al mismo tiempo.^{5,20}

7.2.3. Efecto de diversos disolventes empleados en las S_NAr

La estabilidad de los complejos se potencializa mediante el uso de disolventes polares apróticos o haciendo una mezcla de disolventes polares próticos y polares apróticos (sistemas de codisolvente), por ejemplo, H_2O -DMSO, ROH-DMSO. El uso de DMSO como disolvente, ha puesto a disposición una gama mucho más amplia de aductos estudiados y, por lo tanto, más información sobre el mecanismo de las reacciones de S_NAr .^{21,22} Por ejemplo, al usar DMSO o acetonitrilo, se ha observado que la velocidad limitante puede estar en la transferencia del protón a través del intermediario zwitteriónico que se forma, para después pasar a formar una base, esto por el mecanismo llamado Limitante de la Velocidad por la Transferencia de Protones (RLPT, por sus siglas en inglés).²³ Los grupos fácilmente desplazables son los que pueden salir con su par de electrones de unión como aniones o moléculas neutras y estables.

En particular, un ejemplo demostrativo de la aplicación de las reacciones de S_NAr , es la síntesis del Ofloxacino, antibiótico de amplio espectro y empleado para tratar infecciones producidas por bacterias en los ojos, así como para infecciones venéreas, Esquema 7.6.

7.2.4. Síntesis de Ofloxacino



Esquema. 7.6. Síntesis de ofloxacino, teniendo tres S_NAr durante su formación.

7.3. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

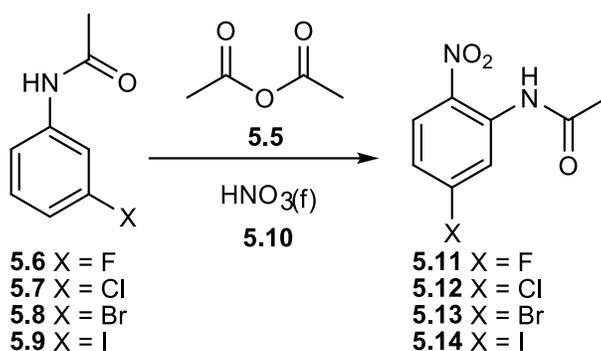
7.3.1. Material y equipo

Para la nitración de las acetanlidas los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación, ácido nítrico fumante, anhídrido acético y los compuestos acetilados formados en el paso anterior.

Para las reacciones de S_NAr los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación hidrazina monoacetilada, anilina, etanolamina, fenilhidrazina, DMSO, DMF. Los compuestos 5-fluoro-2-nitroanilina, 5-cloro-2-nitroanilina, 5-bromo-2-nitroanilina, 5-yodo-2-nitroanilina, 5-fluoro-2-nitroacetanilida, 5-cloro-2-nitroacetanilida, 5-bromo-2-nitroacetanilida, 5-yodo-2-nitroacetanilida, fueron formados en el paso anterior.

Los equipos empleados para suministrar energía a las reacciones, así como para la obtención de los correspondientes espectros son los mismos mostrados en la sección **6.2.1**, página 23.

7.3.2. Nitración de las 3-haloacetanilidas



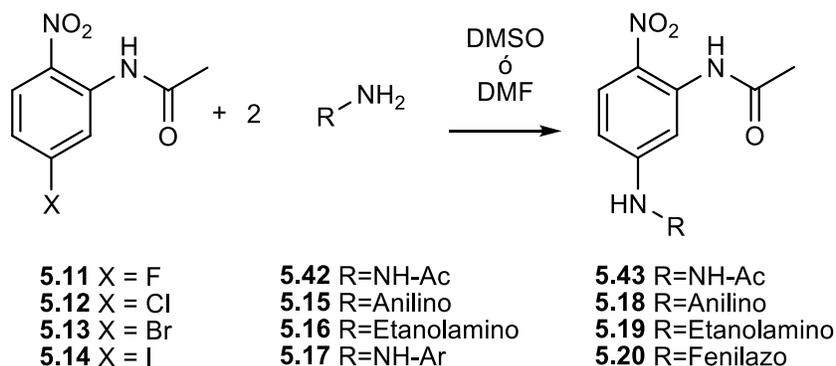
En un vaso de precipitados de 100 mL colocado en un baño de hielo seco con acetona a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ se colocan 28.8 mL (1.4 eq.; 29.46 g / 0.206 mol) de anhídrido acético (**5.5**) y 8.63 mL (13 g / 0.206 mol) de $\text{HNO}_3(\text{f})$ (**5.10**), se agregaron 3 mL de una vez y después 1 mL cada 30 s con agitación constante y suave. Después que se adicionó todo el $\text{HNO}_3(\text{f})$, se agitó por 30 minutos más.

Al acetato de nitronio ya formado, se le agregó una mezcla de la 3-haloacetanilida adecuada (**5.6 – 5.9**) disuelta en anhídrido acético previamente (30 g / 0.196 mol). Se vierte de una vez y se agitó moderadamente por 45 minutos.

La mezcla de reacción se vertió en una mezcla hielo-agua y se agitó vigorosamente por 25 min. El precipitado formado se aisló por filtración al vacío. A las aguas madres se les agregó K_2CO_3 sólido (25 g aproximadamente) hasta neutralizar los ácidos formados durante la reacción, el precipitado formado se aisló por filtración al vacío y se juntó con el precipitado inicial.

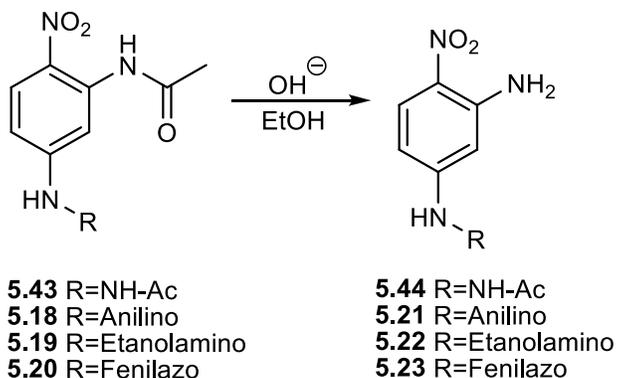
El precipitado se lavó con agua hasta quedar pH neutro. Los derivados de interés de las 5-halo-2-nitroacetanilidas (**5.11–5.14**) se purificaron por cromatografía en columna flash, usando como eluyente benceno-acetona (8:2). Al evaporarse el disolvente los productos correspondientes presentaron formas cristalinas.

7.3.3. Síntesis de la 5-(2-amino-sustituido)-2-nitrofenilacetamida



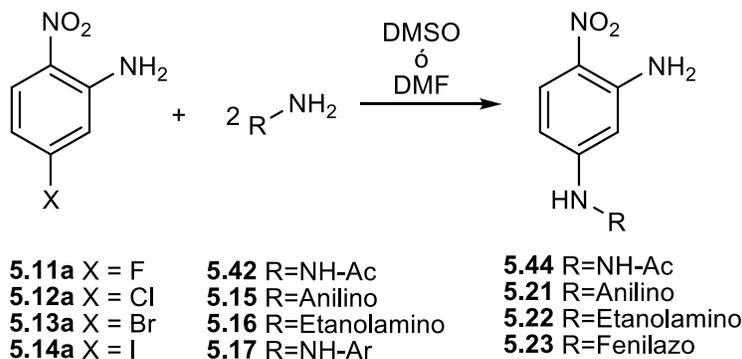
Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 23.36 mol de la 5-halo-2-nitroacetanilida adecuada (**5.11–5.14**) y se le agregaron (47.72 mol) de la amina correspondiente (**5.15–5.17, 5.42**). Posteriormente se irradió con la energía apropiada (IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario. Se agregó agua-hielo al seno de la reacción y el correspondiente precipitado formado (**5.18 – 5.20, 5.43**) se filtró a vacío.

7.3.4. Síntesis de la 5-amino-sustituido-2-nitroanilina



Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 4g (16.736 mmol) 5-(2-amino-sustituido)-2-nitrofenilacetamida (**5.18 – 5.20, 5.43**) en 20 mL de DMSO y se agregó KOH (50% ac) 1 g (16.736 mmol) en 2 mL de H₂O y se calentó por 30 min a 60 °C. Posteriormente se irradió con la energía apropiada (IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario. Se agregó agua-hielo al seno de la reacción y el correspondiente precipitado formado (**5.21 – 5.23, 5.44**) se filtró a vacío.

7.3.5. Síntesis de la 5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilánilina



Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 5 g (29.069 mmol) de 5-halo-2-nitroanilina adecuada (**5.11a–5.14a**), con agitación magnética, se le agregaron 3 mL (58.139 mmol) de la amina apropiada (**5.15–5.17, 5.42**). Posteriormente se irradió con la energía adecuada (IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario. Se le agregó agua-hielo al seno de la reacción y el precipitado formado se separó por filtración al vacío (**5.21–5.23, 5.44**). El correspondiente compuesto obtenido se purificó por cromatografía en capa fina con un sistema hexano / acetato 7:3.

7.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.4.1. Síntesis de las 5-halo-2-nitroacetanilidas

En la Tabla 7.1 se muestran los resultados para la síntesis de las cuatro 5-halo-2-nitroacetanilidas, siguiendo la metodología presentada en la sección 7.3.2.

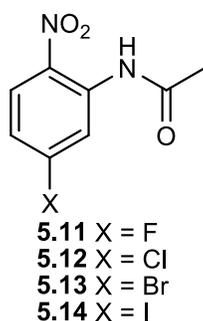
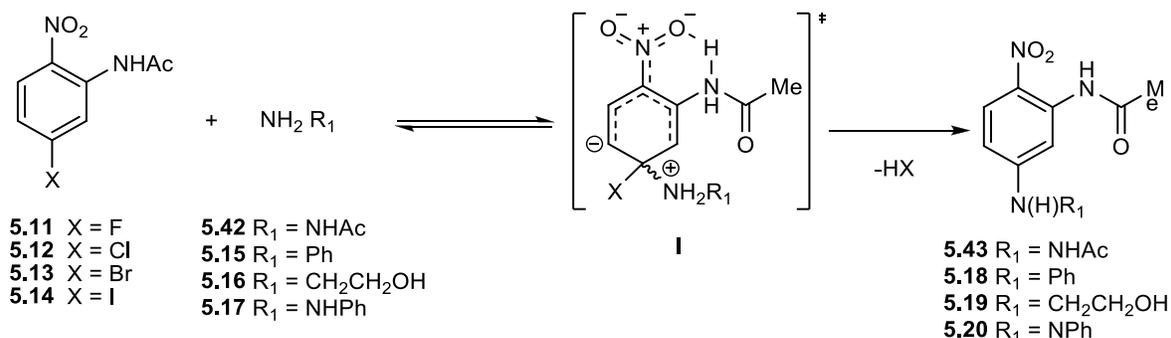


Tabla 7.1. Nitración de 3-haloacetanilinas

Compuesto	Tiempo (min) / Rendimiento %	P. f (°C)	
		Exp.	Lit.
5.11	40 / 98	86 - 87	85 ²⁴
5.12	45 / 96	115 - 116	114 - 115 ²⁵
5.13	60 / 89	137 - 139	138 - 140 ²⁶
5.14	50 / 92	160	158 ²⁷
Tiempos de 40 a 60 min y Rendimientos de 89 a 98%			

7.4.2. Síntesis de la 5-(2-amino-sustituido)-2-nitrofenilacetamida

Las reacciones de S_NAr fueron realizadas sobre los compuestos **5.11-5.14** empleando diferentes agentes nucleofílicos, así como las diferentes fuentes de energía para activar las reacciones, propuestas inicialmente, Esquema 7.7 y los resultados son presentados en la Tabla 7.2.



Esquema 7.7. Sustitución Nucleofílica Aromática sobre las 5-halo-2-nitroacetanilidas.

Tabla 7.2. Síntesis de 5-(2-amino-sustituido)-2-nitrofenilacetamida

Compuesto	Amina	Térmico (150 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	IR (100 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	US (90 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	IR-US (100 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	MO (100 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	P. f (°C) Exp.
5.11	5.42	1.17 / 32	2.17 / 50	1.00 / 52	2.00 / 69	0.42 / 55	182
5.12	5.42	7.00 / 47	5.00 / 80	1.50 / 68	4.50 / 77	1.00 / 48	
5.13	5.42	4.50 / 30	4.50 / 30	4.00 / 24	6.50 / 20	1.50 / 39	
5.14	5.42	6.00 / 16	7.00 / 24	5.00 / 13	6.50 / 13	4.00 / 26	
5.11	5.15	0.70 / 78	1.25 / 56	1.34 / 50	7.00 / 53	1.00 / 60	128
5.12	5.15	10.0 / 27	8.00 / 27	1.00 / 15	8.00 / 18	2.00 / 20	
5.13	5.15	19.0 / 12	6.00 / 20	15.34 / 5	9.00 / 14	5.00 / 21	
5.14	5.15	13.5 / 10	10.5 / 12	14.0 / 9	10.0 / NR	8.00 / 9	
5.11	5.16	0.70 / 85	0.75 / 93	0.75 / 70	0.30 / 63	0.59 / 78	180
5.12	5.16	1.75 / 70	3.50 / 57	1.50 / 74	2.00 / 70	0.92 / 64	
5.13	5.16	5.12 / 38	5.00 / 49	10.0 / 20	7.00 / 19	2.00 / 42	
5.14	5.16	8.00 / 22	7.00 / 34	6.50 / 14	8.00 / 20	3.50 / 26	
5.11	5.17	0.70 / 70	2.00 / 42	1.00 / 30	3.00 / 56	0.50 / 48	155
5.12	5.17	6.00 / 40	3.50 / 19	2.50 / 24	4.00 / 52	1.00 / 48	
5.13	5.17	4.00 / 12	7.00 / 24	9.00 / 18	8.00 / 6	2.00 / 32	
5.14	5.17	5.00 / 18	8.00 / 14	8.00 / 9	10.0 / NR	6.00 / 20	

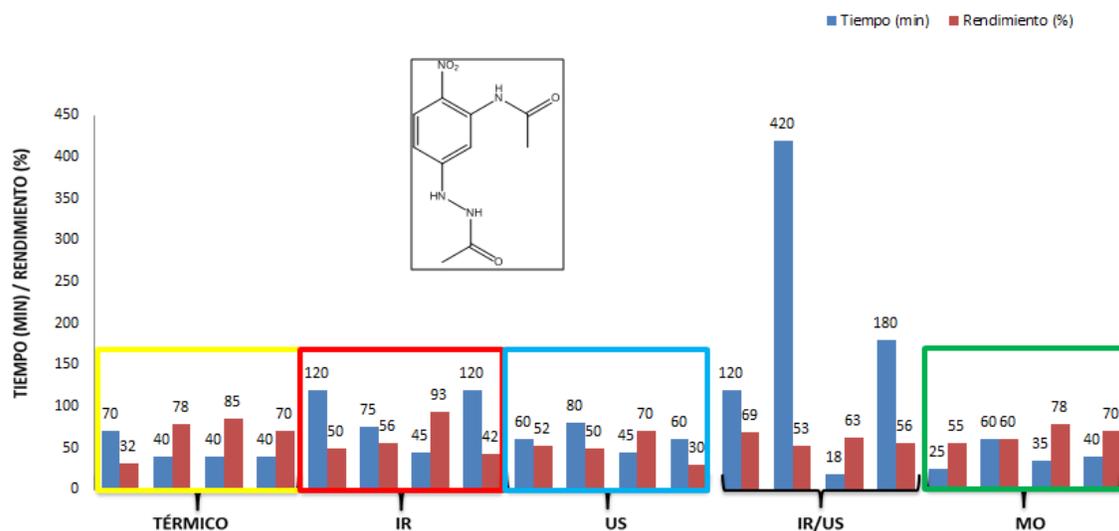
Tiempos de 0.30 a 20 y Rendimientos de 5 a 93%

NR. No Reaccionó.

En general, se puede observar la tendencia de la S_NAr donde disminuye la reactividad de flúor a yodo en el arilo (F > Cl >> Br > I) lo que hace la reacción dependa de la capacidad nucleofuga de los átomos de halógeno presentes en el material de partida. Con base a los resultados obtenidos, se observó que con el empleo del dinucleófilo

etanolamina, solo reaccionó el grupo amino, sin detectar la formación de otro producto. Esto se explica por la mayor nucleofilia que posee el grupo amino vs hidroxilo. Tal resultado sugiere que la reactividad se pudo gobernar por control orbital en lugar del control de la carga.²⁸

También, la formación del enlace de hidrógeno intramolecular que se forma entre la estructura de la amida y un oxígeno del grupo nitro adyacente para formar el complejo **I**, Esquema 7.8, en el estado de transición que contribuye significativamente al éxito de la reacción. Así, la combinación de una base débil, disolventes apróticos polares y grupos amino como nucleófilos, fue propuesta para poder obtener los derivados de 5-amino-2-nitroacetanilidas **5.43**, **5.18-5.20** y 5-amino-2-nitroanilinas **5.44**, **5.21-5.23** respectivamente usando métodos más verdes.



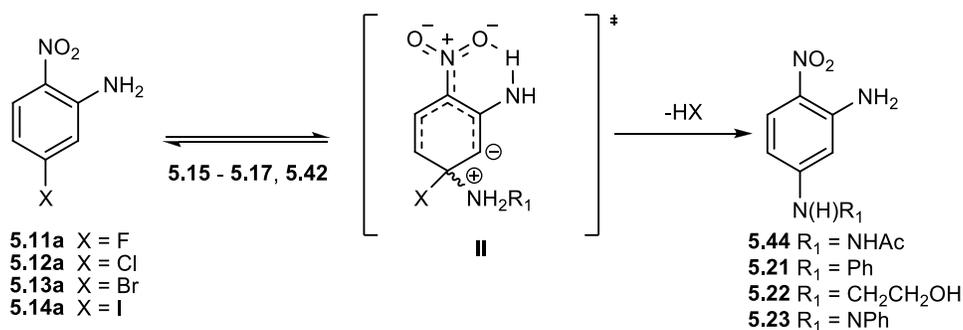
Gráfica 7.1. S_NAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida, **13**, comparando las energías empleadas.

Para explorar el alcance y conocer la limitación de las reacciones de S_NAr empleando US, IR, MO y una combinación de las energías IR-US como energías alternativas de calentamiento. Entre los métodos explorados, el calentamiento realizado por microondas en DMSO (o DMF en el caso de hacer reaccionar **5.42**) ofrece los productos deseados con los mejores rendimientos y tiempos cortos de reacción para obtener a **5.43**. Este resultado es razonablemente comparable con los rendimientos obtenidos con los restantes métodos. Por ejemplo, al preparar el compuesto **5.43** por microondas, se obtuvieron resultados similares al emplear irradiación IR (50%) o US (52%), aunque en un tiempo más largo de reacción, y al emplear la combinación de energías IR-US mejora el rendimiento (69%), mientras que un enfoque térmico ofrece un rendimiento más bajo (32%).

Además, las reacciones de S_NAr se observa que procedieron mejor al emplear aminas alifáticas, que con arilaminas (**5.16** vs **5.15**), incluso hidrazina monoacetilada o arilhidrazinas (por ejemplo **5.42** vs **5.17**), a pesar del efecto α

presente en **5.17**. De manera que la nucleofilicidad en el orden siguiente: etanolamina > hidrazina monoacetilada >> fenilhidrazina > anilina. Por consiguiente, los peores rendimientos y mayor tiempo de reacción se observaron bajo calentamiento convencional empleando **5.15** y en US también **5.17**. Cuando se emplearon las 5-bromo/yodo-2-nitroacetanilidas **5.13** y **5.14** en la combinación de IR-US no da **5.18** y **5.20**, a pesar de tiempo prolongado de la reacción, Tabla 7.3.

7.4.3. Síntesis de la 5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilánilina



Esquema 7.8. S_NAr sobre las 5-halo-2-nitroacetanilinas

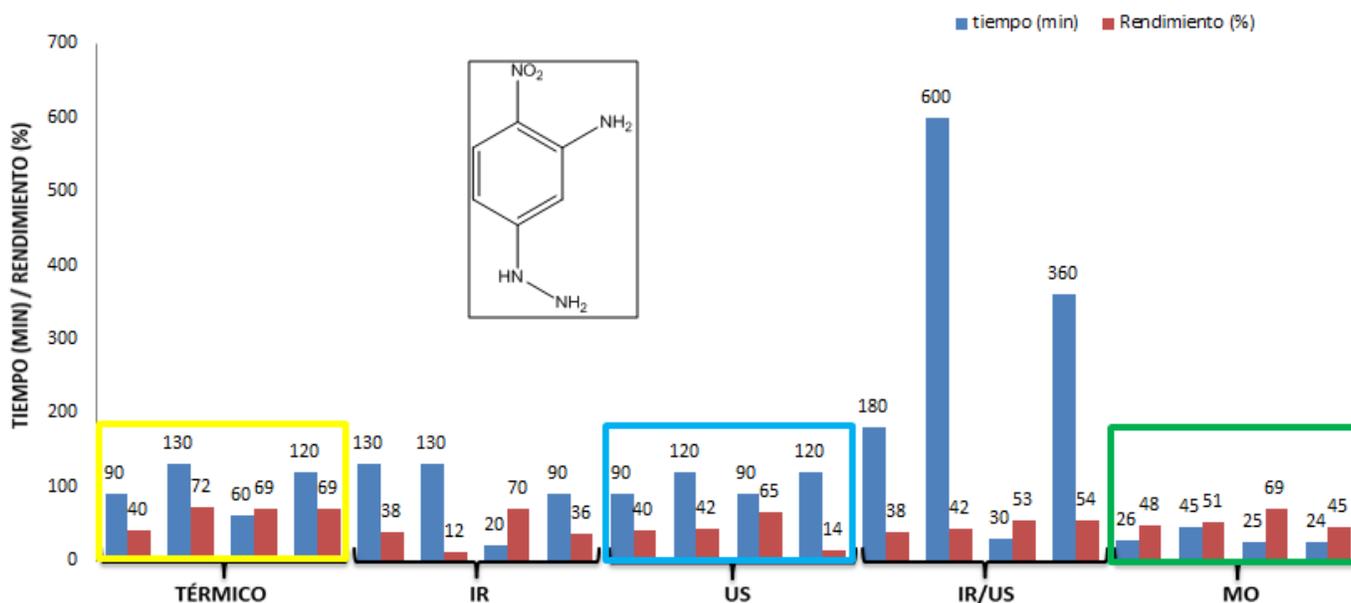
Tabla 7.3. Síntesis de la 5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilánilina

Compuesto	Amina	Térmico (150 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	IR (100 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	US (90 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	IR-US (100 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	MO (100 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	P. f (°C) Exp.
5.11a	5.42	1.50 / 40	3.34 / 38	1.59 / 40	3.00 / 38	0.44 / 48	176-177
5.12a	5.42	7.00 / 58	6.50 / 73	3.34 / 64	7.00 / 55	1.42 / 59	
5.13a	5.42	8.00 / 20	7.00 / 27	6.00 / 19	8.00 / 20	2.00 / 27	
5.14a	5.42	10.0 / 12	10.0 / 32	8.00 / 16	8.00 / 9	6.00 / 23	
5.11a	5.15	4.50 / 72	2.50 / 12	1.84 / 42	10.0 / 42	0.75 / 51	143
5.12a	5.15	16.0 / NR	10.0 / 20	4.00 / 19	10.0 / 12	2.50 / 15	
5.13a	5.15	24.0 / 9	11.9 / 17	14.0 / NR	14.0 / NR	8.00 / 16	
5.14a	5.15	28.0 / NR	16.0 / NR	18.0 / NR	15.0 / NR	12.0 / NR	
5.11a	5.16	1.00 / 69	0.34 / 70	1.50 / 65	0.50 / 53	0.42 / 69	177
5.12a	5.16	4.67 / 62	4.50 / 47	3.00 / 54	3.00 / 63	0.75 / 69	
5.13a	5.16	7.50 / 16	8.00 / 39	7.00 / 12	9.00 / 9	3.50 / 36	
5.14a	5.16	9.00 / 15	8.00 / 30	9.50 / 10	11.0 / 8	5.00 / 17	
5.11a	5.17	2.00 / 69	1.50 / 36	2.00 / 14	6.00 / 54	0.40 / 45	77
5.12a	5.17	7.00 / 20	5.00 / 17	3.67 / 10	10.0 / 37	2.00 / 48	
5.13a	5.17	6.00 / 9	9.00 / 18	6.50 / 9	9.00 / NR	3.00 / 17	
5.14a	5.17	8.00 / 13	9.50 / 9	9.00 / NR	12.0 / NR	6.00 / NR	

Tiempos de 0.34 a 28 y Rendimientos de 8 a 72%

NR. No Reaccionó

Debido a que el comportamiento fue muy similar en los 4 halógenos, se puso como demostración la Gráfica 7.2 que muestra la relación tiempo/rendimiento para la reacción de S_NAr con el sustrato correspondiente de 5-fluoro-2-nitroanilina bajo la promoción de diversas fuentes de energía alterna empleando la hidrazina monoacetilada como nucleófilo.



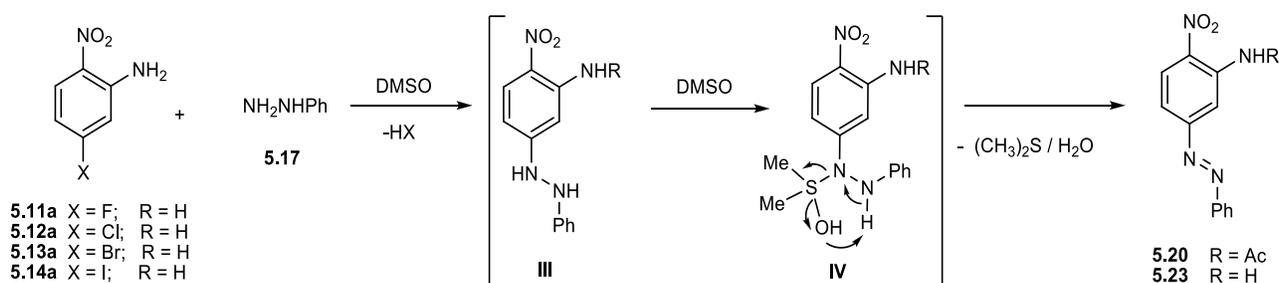
Gráfica 7.2. S_NAr sobre 5-fluoro-2-nitroanilinas

En los resultados de las reacciones para las S_NAr empleando 5-halo-2-nitroanilinas, se observaron resultados muy similares a las 5-halo-2-nitroacetanilidas, y en este punto en particular, se observaron rendimientos ligeramente menores en comparación con los obtenidos de las 5-halo-2-nitroacetanilidas, pero estas últimas, al momento de ser hidrolizadas, para eliminar el grupo protector, y obtener la nitroanilina correspondiente, su rendimiento se ve disminuido, por lo que para este tipo de reacciones particularmente se ve claramente que no es conveniente el emplear grupos protectores, ya que al momento de hidrolizar, el rendimiento disminuye, ya que hay un paso extra en la ruta sintética de la reacción.

Además, en un intento de comparar la eficiencia de la transformación inducida por la presencia del grupo acetilo presente en la molécula y el grupo amino (directamente unido al anillo) como consecuencia de su implicación en la formación y estabilización del complejo δ en el estado de transición [TS (I vs II, (Esquemas 7.7 y 7.8)], los derivados de los compuestos **5.44**, **5.21-5.23** se obtuvieron de **5.11-5.14** por tratamiento con NaOH acuoso (**5.44** y **5.22**) o K_2CO_3 (**5.21** y **5.23**). En general, después de su posterior reacción con los nucleófilos **5.42**, **5.15-5.17**, se observó un menor rendimiento, a pesar del tiempo de reacción más largo y sin importar el método utilizado (Tabla 7.3). Los peores resultados fueron obtenidos cuando **5.14a** reaccionó con **5.42**, **5.15-5.17**, a saber, **5.43** vs **5.21**.

Este resultado perjudicial se pudo atribuir al enlace intramolecular más débil del hidrógeno de N-H ··· O=N entre el grupo amino y el grupo 2-nitro, así como la implicación del grupo amino en la deslocalización de los electrones π del núcleo aromático del benceno que conducen a la desestabilización del intermedio **II**.

Como dato adicional, durante estos estudios se observó que cuando se empleó fenilhidrazina **5.17** en DMSO, en lugar de obtener el compuesto “hidrazino” se obtuvo el grupo “azo”, en los compuestos obtenidos **5.14a** y **5.23** de manera inesperada, como producto principal en un rendimiento moderado a través de una reacción oxidativa de S_NAr . Esta reacción se podría explicar por una oxidación inusual del 2-fenilhidrazino, derivado **III** que reacciona con el DMSO empleado, que da lugar al intermediario planteado **IV**, que finalmente se oxida en el grupo fenilazo derivado **5.20** y **5.43** (Esquema 7.9).



Esquema 7.9. Mecanismo propuesto en la formación del compuesto azo **5.20** y **5.23**.

De manera interesante **5.20** fue obtenido en alto rendimiento (70%), cuando se utilizó **5.42** como materia prima en las diferentes fuentes de energía. Sin embargo, en las reacciones donde se empleó energía de microondas, con ésta se obtienen mejores resultados con **5.12-5.14** como sustratos, mientras que por el método IR-US da pobres resultados cuando **5.13** y **5.14** fueron empleados como materia prima, a pesar del tiempo de reacción prolongado. Resultados similares fueron encontrados con **5.23**, no obstante, no se obtuvo el compuesto deseado cuando **5.14** reaccionó con US, IR-US y MO. El producto **5.20** fue deducido analizando los desplazamientos de los hidrógenos en δ 7.64 (H_4) y 9.30 (H_6) en 1H -RMN y en ^{13}C 151.7 (C_5) así como su masa en alta resolución y por el espectro de IR que en la huella digital muestra la señal característica del grupo diazo 1483 y 1465 cm^{-1} . Por esta razón, la S_NAr cuando se empleó hidrazina monoacetilada **5.42** para obtener **5.43** y **5.44**, se empleó DMF para obtener el compuesto hidrazino y no el sistema azo. Figura 7.2

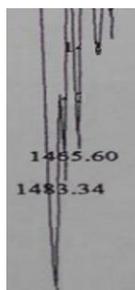
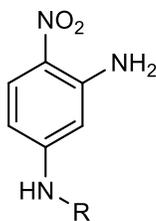


Figura 7.2. Bandas del espectro de infrarrojo del grupo azo, N=N.

7.4.4. Hidrólisis de las 5-amino-sustituido-2-nitroacetanilidas

Se llevaó a cabo la hidrólisis básica de las 5-amino-sustituido-2-nitroacetanilidas, Tabla 7.4, con el fin de generar las correspondientes anilinas y realizar en ellas las reacciones de S_NAr como en el caso de la acetanilidas,



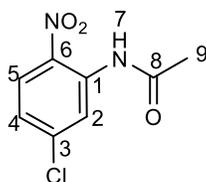
5.44 R=NH-Ac
 5.21 R=Anilino
 5.22 R=Etanolamino
 5.23 R= Fenilazo

Tabla 7.4. Síntesis de la 5-amino-sustituido-2-nitroanilina

Compuesto	Térmico (150 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	IR (100 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	US (90 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	IR-US (100 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	MO (100 °C) Tiempo (min) / Rendimiento (%)	P.f (°C) Exp.
5.44	15.0 / 78	9.0 / 69	19.0 / 54	5.0 / 72	1.5 / 82	177 - 178
5.21	15.0 / 95	10.0 / 89	18.0 / 77	7.0 / 69	1.3 / 90	143
5.22	18.0 / 94	12.0 / 96	20.0 / 93	6.0 / 98	1.5 / 87	177
5.23	17.0 / 88	13.0 / 75	22.0 / 68	5.0 / 56	1.8 / 83	77
Tiempos de 1.3 a 22 y Rendimientos de 54 a 98%						

7.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS

Por tratarse de series homologas de compuestos, en todos los casos solo se analizará un espectro de cada técnica para cada serie.



5-Cloro-2-nitroacetanilida (5.12)

En el espectro de infrarrojo, las bandas en 3432 y 3328 cm^{-1} pertenecen al enlace N-H; luego en 3139 y 3087 cm^{-1} corresponden a CH's aromáticos y al metilo; después en 1913 y 598 cm^{-1} aparece la banda para el enlace C-Cl; en 1694 cm^{-1} aparece el enlace C=O, mientras que en 1578 y 1549 cm^{-1} aparecen las bandas para el enlace C=C; para el grupo nitro las bandas aparecen en 1496 y 1331 cm^{-1} , respectivamente. La correspondiente información de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.5.

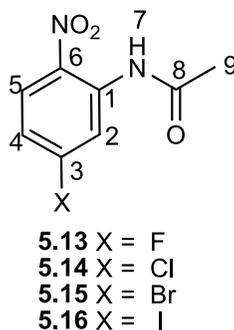


Tabla 7.5. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.11-5.14

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})			
COMPUESTO			
5.11	5.12	5.13	5.14
3337 (NH)	3432, 3328 (NH)	3338 (NH)	3345 (NH)
3124 (CH's, CH ₃)	3139, 3087 (CH's, CH ₃)	3096 (CH's, CH ₃)	3115, 3087, 2922, 2853 (CH's CH ₃)
1928, 976 (C-F)	1913, 958 (C-Cl)	2050, 969 (C-Br)	1912, 956 (C-I)
1705 (C=O)	1694 (C=O)	1691 (C=O)	1690 (C=O)
1618 (CN)	1607 (CN)	1601 (CN)	1594 (CN)
1541, 1430 (C=C)	1578, 1449 (C=C)	1572, 1445 (C=C)	1567, 1442 (C=C)
1495, 1335 (NO ₂)	1496, 1331 (NO ₂)	1483, 1332 (NO ₂)	1479, 1339 (NO ₂)

Los datos correspondientes a la espectroscopia de masas de baja y alta resolución de las moléculas objetivo **5.11-5.14** se presentan de manera resumida en la Tabla 7.6. Como puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa tanto a baja como alta resolución los respectivos iones aducto $[M+H]^+$ formados un pico con m/z 215, que corresponde al ion molecular y es también el pico base.

Tabla 7.6. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.11–5.14

COMPUESTO			
BAJA RESOLUCIÓN			
5.11	5.12	5.13	5.14
m/z 199 (100) $[M+1]^+$	m/z 215 (100) $[M+1]^+$	m/z 258 (100) $[M+1]^+$	m/z 306 (100) $[M+1]^+$
ALTA RESOLUCION			
m/z 199.05165 (100) $[M+1]^+$	m/z 215.02267 (100) $[M+1]^+$	m/z 258.97170 (100) $[M+1]^+$	m/z 306.95918 (100) $[M+1]^+$
C ₈ H ₈ FN ₂ O ₃	C ₈ H ₈ ClN ₂ O ₃	C ₈ H ₈ ⁷⁹ BrN ₂ O ₃ / C ₈ H ₈ ⁸¹ BrN ₂ O ₃	C ₈ H ₈ I ₂ N ₂ O ₃

En la RMN ^1H , a un desplazamiento de 2.35 ppm, hay una señal simple que integra para tres protones, que corresponden al grupo metilo; aparece una señal doble de dobles centrada en 7.18 ppm el cual integra para un protón, H_4 , con una $J = 9$ Hz y una segunda $J = 2.4$ Hz; más adelante se encuentra una señal doble centrada en 8.22 ppm que integra para un protón, H_5 , con una $J = 9.3$ Hz; una señal doble centrada en 8.94 ppm que integra para un protón, H_2 , con una $J = 2.1$ Hz y finalmente hay un desplazamiento de 10.4 ppm una señal simple que integra para el protón intercambiable N-H del grupo amida. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.7.

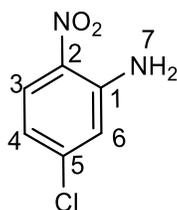
Tabla 7.7. Datos de los espectros de RNM ^1H para los compuestos 5.11–5.14

RMN ^1H (300 MHz; δ ppm, DMSO_{d6})			
COMPUESTO			
5.11	5.12	5.13	5.14
2.28 (s, 3H, H_9 , CH_3)	2.35 (s, 3H, H_9 , CH_3)	2.05 (s, 3H, H_9 , CH_3)	2.06 (s, 3H, H_9 , CH_3)
7.08 (td, 1H, H_4 , $J = 4.2$ Hz; $J = 3$ Hz)	7.18 (dd, 1H, H_4 , $J = 9$ Hz; $J = 2.4$ Hz)	7.54 (d, 1H, H_4 , $J = 9$ Hz)	7.68 (s, 2H, $\text{H}_{4,5}$)
8.31 (dd, 1H, H_2 , $J = 9$ Hz; $J = 2.7$ Hz)	8.22 (d, 1H, H_5 , $J = 9.3$ Hz)	7.87 (dd, 1H, H_2 , $J = 8.4$ Hz; $J = 2.1$ Hz)	8.05 (s, 1H, H_2)
8.47 (dd, 1H, H_5 , $J = 11.7$ Hz; $J = 2.7$ Hz)	8.94 (d, 1H, H_2 , $J = 2.1$ Hz)	8.11 (d, 1H, H_5 , $J = 2.4$ Hz)	
10.30 (s, 1H, H_7 , NH)	10.48 (s, 1H, H_7 , NH)	10.35 (s, 1H, H_7 , NH)	10.31 (s, 1H, H_7 , NH)

En el espectro de RMN ^{13}C hay un desplazamiento de 25.7 ppm, grupo metilo asignado a C_9 ; en 121.6, 123.4 y 135.8 ppm se asignan a las carbonos C_2 , C_4 , y C_5 ; mientras que en 126.9 ppm fue asignado al carbono cuaternario C_1 , que está unido al grupo amido; en 146.1 ppm se asignó al carbono cuaternario C_6 , unido al grupo nitro; a 143.0 ppm le fue asignado al carbono cuaternario C_3 , unido al átomo de cloro y en 169.1 ppm está el C_7 , perteneciente al carbonilo. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.8.

Tabla 7.8. Datos de los espectros de RNM ^{13}C para los compuestos 5.11–5.14

RMN ^{13}C (75 MHz; δ ppm, DMSO_{d6})			
COMPUESTO			
5.11	5.12	5.13	5.14
24.2 C_9	25.7 C_9	23.4 C_9	24.5 C_9
103.6 C_2	121.6 C_2	18.1 C_2	86.7 C_3
104.8 C_4	123.4 C_4	127.0 C_5	121.6 C_5
128.3 C_5	126.9 C_1	130.6 C_4	121.6 C_2
129.4 C_1	135.8 C_5	136.6 C_3	137.7 C_4
148.6 C_6	141.6 C_6	140.7 C_1	137.7 C_1
165.7 C_8	143.0 C_3	143.0 C_6	139.5 C_6
168.7 C_3	169.1 C_8	168.6 C_8	168.6 C_8



5 Cloro-2-nitroanilina (5.12a)

En el espectro infrarrojo las bandas en 3493 y 3981 cm^{-1} son del enlace N-H del grupo amino; la banda en 3092 cm^{-1} fue asignada para los CH's aromáticos; mientras que 1633 cm^{-1} es para el enlace C-N; las bandas 1558 y 1493 cm^{-1} son asignadas al grupo nitro; en 1424 cm^{-1} se asignó para el enlace C=C; mientras que en 1245 cm^{-1} para el enlace C-Cl. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.9.

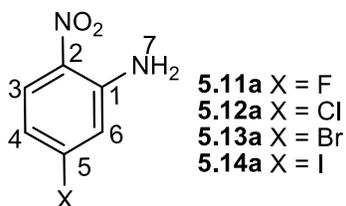


Tabla 7.9. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.11a–5.14a

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})			
COMPUESTO			
5.11a	5.12a	5.13a	5.14a
3489, 3467 (NH ₂ as), 3363, 3344 (NH ₂ sim)	3493, 3381 (NH ₂)	3470, 3347 (NH ₂)	3287, 3252 (NH ₂)
3172, 3092, 3063 (CH's)	3092 (CH's)	3174, 3125, 3092 (CH's)	3176, 3101, 3045 (CH's)
1636 (CN)	1633 (CN)	1557 (CN)	1579 (CN)
1594, 1331, (NO ₂ as)	1558, 1493 (NO ₂)	1495, 1243 (NO ₂)	1482, 1253 (NO ₂)
1505, 1424 (C=C)	1558, 1424 (C=C)	1624 (C=C)	1596 (C=C)
1244 (C-F)	1245 (C-Cl)	1751 (C-Br)	1899 (C-I)

Los datos correspondientes a la espectroscopia de masas de baja y alta resolución de las moléculas objetivo **5.11a–5.14a** se presentan de manera resumida en la Tabla 7.10. Como puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa tanto a baja como alta resolución los respectivos iones aducto $[\text{M}+\text{H}]^+$ formados un pico con m/z 173, el cual es el ion molecular y pico base.

Tabla 7.10. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.11a–5.14a

COMPUESTO			
BAJA RESOLUCIÓN			
5.11a	5.12a	5.13a	5.14a
m/z 157 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 173 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 214/216 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 264 (100) $[\text{M}+1]^+$
ALTA RESOLUCIÓN			
m/z 157.04108 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 173.01120 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 28.96168 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 264.94637 (100) $[\text{M}+1]^+$
C ₆ H ₆ FN ₂ O ₂	C ₆ H ₆ ClN ₂ O ₂	C ₆ H ₆ BrN ₂ O ₂	C ₆ H ₆ I ₂ O ₂

En la RMN ¹H hay una señal simple en 6.12 ppm que integra para dos protones, del grupo amino; una señal cuádruple centrada en 6.66 ppm, que integra para un protón, H₄, con $J = 9$ y $J = 2.1$ Hz; en 6.83 ppm aparece una señal doble que integra para un protón, H₂, con una $J = 2.1$ Hz y finalmente hay una señal doble centrada en 8.07

ppm que integra para un protón, H₅, el cual tiene una $J = 9$ Hz. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.11.

Tabla 7.11. Datos de los espectros de RNM ¹H para los compuestos 5.11a–5.14a

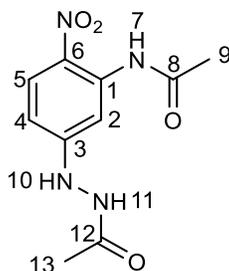
RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, CDCl ₃)			
COMPUESTO			
5.11a	5.12a	5.13a	5.14a
6.48 (q, 1H, H ₄ , $J=8.4$ Hz; $J=2.4$ Hz)	6.12 (s, 2H, H ₇ , NH ₂)	6.97 (d, 1H, H ₂ , $J=9.3$ Hz)	6.59 (dd, 1H, H ₂ , $J=9.6$ Hz; $J=2.4$ Hz)
6.76 (c, 1H, H ₂ , $J=5.5$ Hz; $J=2.1$ Hz)	6.66 (c, 1H, H ₄ , $J=9$ Hz; $J=2.1$ Hz)	7.48 (d, 1H, H ₄ , $J=9.3$ Hz)	7.06 (d, 1H, H ₄ , $J=2.1$ Hz)
7.62 (s, 2H, H ₇ , NH ₂)	6.83 (d, 1H, H ₂ , $J = 2.1$ Hz)	7.54 (s, 2H, H ₇ , NH ₂)	7.52 (s, 2H, H ₇ , NH ₂)
8.07 (c, 1H, H ₅ , $J=6$ Hz; $J=9.6$ Hz)	8.07 (d, 1H, H ₅ , $J = 9$ Hz)	8.03 (s, 1H, H ₅)	7.95 (s, 1H, H ₅)

En la RMN ¹³C hay un desplazamiento en 117.6, 117.8, 139.6 ppm los cuales se asignaron a C₂, C₄ y C₅ respectivamente; mientras que 127.7 se asignó al carbono cuaternario C₆, enlazado con el grupo nitro; en 142.0 ppm está la señal del carbono cuaternario C₃, unido al átomo de cloro; y finalmente en 145.1 ppm, y se le asignó al carbono cuaternario C₁, unido al grupo amino. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.12.

Tabla 7.12. Datos de los espectros de RNM ¹³C para los compuestos 5.11a–5.14a

RMN ¹³ C (75 MHz; δ ppm, CDCl ₃)			
COMPUESTO			
5.11a	5.12a	5.13a	5.14a
103.6 C ₂	117.6 C ₂	105.5 C ₂	115.5 C ₃
104.6 C ₄	117.8 C ₄	121.8 C ₄	117.6 C ₂
128.1 C ₅	127.7 C ₆	127.4 C ₅	127.5 C ₅
129.4 C ₆	139.6 C ₅	131.0 C ₃	129.3 C ₄
148.6 C ₁	142.0 C ₃	138.5 C ₆	140.2 C ₆
166.5 C ₃	145.1 C ₁	145.5 C ₁	146.7 C ₁

De manera representativa de toda la serie de las reacciones de S_NAr, se discutirá la interpretación del compuesto 3-amino-4-nitrofenilhirazina.



***N*-(5-(2-Acetilhidrazinil)-2-nitrofenil)acetamida (5.43)**

En el espectro de infrarrojo se observaron dos bandas en 3470 y 3358 cm⁻¹ correspondientes al enlace NH; las bandas en 2915 y 2805 cm⁻¹ pertenecen a los CH's aromáticos y a los metilos; en 1699 cm⁻¹ aparece la banda del carbonilo; en 1614 cm⁻¹ se encuentra el enlace C-N; en las bandas de 1572 y 1366 cm⁻¹ corresponden al grupo nitro;

en 1481 cm^{-1} aparece la banda de C=C. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.13.

Tabla 7.13. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.18-5.20, 5.43

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})			
COMPUESTO			
5.43	5.18	5.19	5.20
3470, 3358 (NH)	3269, (NH)	3181, 3313 (NH)	3472, 3358, 1614, 1580 (NH)
2915, 2805 (CH's)	3187, 3121, 3078, 2928 (CH's, CH ₃)	3111, 2937, 2885, 2850 (CH ₃ , CH ₂ , CH's)	3059, 2923, 2852 (CH's, CH ₃)
1699 (C=O)	1682 (C=O)	1674 (C=O)	1691 (C=O)
1614 (CN)	1620 (CN)	1621 (CN)	1614 (CN)
1572, 1366 (NO ₂)	1544, 1298 (NO ₂)	1593, 1317 (NO ₂)	1540as, 1364 (NO ₂)
1481 (C=C)	1471 (C=C)	1462 (C=C)	1465 (C=C)
		1059 (OH)	1498, 1383, 1465, 1437, 1420 (N=N)

Los datos correspondientes a la espectroscopia de masas de baja y alta resolución de las moléculas objetivo **5.18-5.20, 5.43** se presentan de manera resumida en la Tabla 7.14. Como puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa tanto a baja como alta resolución los respectivos iones aducto $[\text{M}+\text{H}]^+$ formados un pico con m/z 253 que es el ion molecular y pico base.

Tabla 7.14. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.18-5.20, 5.43

COMPUESTO			
BAJA RESOLUCIÓN			
5.43	5.18	5.19	5.20
m/z 253 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 272 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 240 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 285 (100) $[\text{M}+1]^+$
ALTA RESOLUCIÓN			
m/z 253.08585 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 272.10348 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 240.09853 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 285.09936 (100) $[\text{M}+1]^+$
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$

En la RMN ^1H , un desplazamiento en 2.16 ppm, una señal simple, que integra para tres protones los cuales pertenecen al grupo metilo de la acetanilida H₉; en 3.07 ppm hay otra señal simple que integra para tres protones más que pertenecen al metilo de la acetilhidrazina, H₁₃; la señal en 4.41 ppm integra para un protón intercambiable, NH, H₁₀; posteriormente una señal doble de dobles centrada en 6.57 ppm que integra para un protón, H₄, con $J = 9.6$ y $J = 3.1$ Hz; una señal doble centrada en 7.61 ppm, que integra para un protón, H₂, con una $J = 2.4$ Hz; después hay una señal doble centrada en 8.01 ppm, que integra para un protón, H₅, el cual tiene una $J = 9.6$ Hz y, finalmente hay una señal simple en 10.6 ppm que integra para un protón intercambiable NH, H₁₁. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.15.

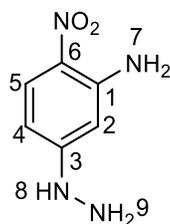
Tabla 7.15. Datos de los espectros de RMN ¹H para los compuestos 5.18-5.20, 5.43

RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, CDCl ₃)			
COMPUESTO			
5.43	5.18	5.19	5.20
2.16 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)	2.27 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)	2.22 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)	2.35 (s, 3H, H ₉ , CH ₃)
3.07 (s, 3H, H ₁₃ , CH ₃)	6.52 (s, 1H, H ₁₀ , Ar-NH-Ar)	2.01 (s, 1H, H ₁₃ , OH)	7.55 (t, 1H, H ₄ , J = 3 Hz)
4.41 (t, 1H, H ₁₀ , NH)	6.65 (dd, 1H, H ₄ , J = 6.9 Hz; J = 2.4 Hz)	3.42 (c, 2H, H ₁₁ , CH ₂ , J = 5.1 Hz)	7.64 (dd, 3H, H _{12,13} , J = 6.9 Hz; J = 2.1 Hz)
6.57 (dd, 1H, H ₄ , J = 9.6 Hz; J = 5.1 Hz)	7.21 (m, 4H, H _{13,14})	3.88 (c, 2H, H ₁₂ , CH ₂ , J = 5.1 Hz)	7.98 (q, 2H, H ₁₁ , J = 3.9 Hz; J = 1.5 Hz)
7.61 (d, 1H, H ₂ , J = 2.4 Hz)	7.40 (m, 2H, H ₁₂)	6.30 (dd, 1H, H ₁₀ , J = 6.9 Hz; J = 2.4 Hz)	8.36 (d, 1H, H ₂ , J = 9 Hz)
8.01 (d, 1H, H ₅ , J = 9.6 Hz)	8.15 (d, 1H, H ₂ , J = 9.6 Hz)	8.06 (d, 1H, H ₄ , J = 2.7 Hz)	9.30 (d, 1H, H ₅ , J = 2.1 Hz)
10.60 (s, 1H, H ₇ , NH)	8.36 (d, 1H, H ₅ , J = 2.4 Hz)	8.11 – 8.14 (d, 1H, H ₅ , J = 9 Hz)	10.46 (s, 1H, H ₇ , NH)
	10.93 (s, 1H, H ₇ , Ar-NH-Ace)	11.06 (s, H ₇ , NH)	

En la RMN ¹³C aparecen desplazamientos en 25.4 y 22.7 ppm que pertenecen a C₁₃ y C₉ de los metilos; en 102.4, 107.6 y 126.6 ppm que pertenecen a C₂, C₄ y C₅ del benceno respectivamente; mientras en 128.4, 136.8 y 155.0 ppm corresponden a los carbonos cuaternarios C₆, C₁ y C₃ unidos al grupo nitro, acetamido e hidrazido, respectivamente; y en 169.5 y 169.6 ppm las señales de los carbonos carbonílicos C₁₂ y C₈ respectivamente. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.16.

Tabla 7.16. Datos de los espectros de RMN ¹³C para los compuestos 5.18-5.20, 5.43

RMN ¹³ C (75 MHz; δ ppm, CDCl ₃)				
COMPUESTO				
5.43	5.18	5.19	5.20	
25.4 C ₁₃	25.8 C ₉	25.9 C ₉	25.8 C ₉	
22.7 C ₉	104.6 C ₂	45.2 C ₁₁	104.6 C ₂	
102.4 C ₂	108.4 C ₄	60.6 C ₁₂	108.2 C ₄	
107.6 C ₄	122.3 C ₁₂	107.8 C ₂	122.3 C ₁₁	
126.6 C ₅	125.1 C ₁₄	126.3 C ₄	129.6 C ₅	
128.4 C ₆	128.8 C ₅	126.9 C ₅	124.9 C ₁₂	
155.0 C ₁	129.7 C ₁₃	128.9 C ₆	128.8 C ₁₃	
136.8 C ₃	134.0 C ₆	138.1 C ₁	138.9 C ₁	
169.5 C ₁₂	137.8 C ₁	154.0 C ₃	137.7 C ₆	
169.6 C ₈	138.8 C ₁₁	169.6 C ₈	151.7 C ₁₀	
	151.5 C ₃		142.0 C ₃	
	169.5 C ₈		169.6 C ₈	



3-Amino-4-nitrofenilhidrazina (5.44)

En el espectro de infrarrojo se encontró en 3470 y 3358 cm^{-1} las bandas pertenecientes a los NH's; en 2098 cm^{-1} aparecen las bandas de los CH's del anillo aromático; en 1614 cm^{-1} aparece el enlace C-N; mientras que en las bandas de 1551 y 1213 cm^{-1} se asignan al grupo nitro; en 1477 cm^{-1} aparece la banda del enlace C=C. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la Tabla 7.17.

Tabla 7.17. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.21, 5.22, 5.23, 5.44

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})			
COMPUESTO			
5.44	5.21	5.22	5.23
3475, 3364 (NH ₂)	3470, 3358 (NH)	3451, 3325 (NH)	3467, 3351 (NH ₂), 3324 (NH)
2921, 2851 (CH's)	2908 (CH's)	3021, 2981 (CH's)	2927, 2886, 2842 (CH ₂ , CH's)
			3275; 1051 (OH)
1542as, 1378sim, 1249 (NO ₂)	1614 (CN)	1626 (CN)	1632 (CN)
1498 (C=C)	1578, 1551, 1213 (NO ₂)	1579, 1545 (as), 1226 (NO ₂)	1632, 1287 (NO ₂)
1499, 1461, 1426 (N=N)	1477 (C=C)	1498 (C=C)	1455 (C=C)

Los datos correspondientes a la espectroscopia de masas de baja y alta resolución de las moléculas objetivo **5.21-5.23, 5.44** se presentan de manera resumida en la Tabla 7.18. Como puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa tanto a baja como alta resolución los respectivos iones aducto $[\text{M}+\text{H}]^+$ formados un pico con m/z 169.

Tabla 7.18. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.21, 5.22, 5.23, 5.44

COMPUESTO			
BAJA RESOLUCIÓN			
5.44	5.21	5.22	5.23
m/z 169 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 230 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 198 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 243 (100) $[\text{M}+1]^+$
ALTA RESOLUCIÓN			
m/z 169.06473 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 230.09333 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 198.08810 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 243.08915 (100) $[\text{M}+1]^+$
C ₆ H ₈ N ₄ O ₂	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₂	C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₃	C ₁₂ H ₁₁ N ₄ O ₂

En la RMN ¹H, aparece una señal simple en 2.48 ppm que integra para tres protones intercambiables NH₂ H₉, H₈; en 5.16 ppm aparece una señal simple que integra para un protón, H₂; en 5.52 ppm integra para un protón, con una

$J = 9.6$ Hz, H₄; en 5.67 ppm hay una señal simple que integra para dos protones intercambiables NH₂; H₇; una señal simple en 7.39 ppm que integra para un protón, H₅ con una $J = 9.6$ Hz.

La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 7.19.

Tabla 7.19. Datos de los espectros de RMN ¹H para los compuestos 5.21, 5.22, 5.23, 5.44

RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, CDCl ₃ , ref. CDCl ₃)			
COMPUESTO			
5.44	5.21	5.22	5.23
2.48 (s, 3H, H _{8,9} NH ₂ , NH)	6.14 (s, 3H, H _{7,8} , 2NH)	3.10 (c, 2H, H ₉ , CH ₂ , $J = 6.4$ Hz; $J = 5.4$ Hz)	6.23 (s, 2H, H ₇ , NH ₂)
5.67 (s, 2H, H ₇ , NH ₂)	6.18 (d, 1H, H ₂ , $J = 2.4$ Hz)	3.54 (c, 2H, H ₁₀ , CH ₂ , $J = 4.5$ Hz)	7.21 (s, 1H, H ₂ , $J = 2.1$ Hz)
5.16 (s, 1H, H ₂)	6.21 (d, 1H, H ₄ , $J = 2.4$ Hz)	4.82 (s, 1H, H ₁₀ , OH)	7.25 (c, 1H, H ₁₁ , $J = 5.1$ Hz; $J = 1.8$ Hz)
5.52 (d, 1H, H ₄ , $J = 9.6$ Hz)	6.24 (d, 2H, H ₁₀ , $J = 2.4$ Hz)	7.31 (s, 2H, H ₇ , NH ₂)	7.33 (d, 2H, H ₁₀ , $J = 2.1$ Hz)
7.39 (d, 1H, H ₅ , $J = 9.6$ Hz)	7.13 – 7.20 (m, 2H, H ₁₁)	6.93 – 6.95 (t, 1H, H ₈ , NH)	7.52 – 7.565 (m, 2H, H ₉)
	7.37 (td, 1H, H ₁₂ , $J = 7.5$ Hz; $J = 2.1$ Hz)	5.83 (s, 1H, H ₂)	7.92 – 7.95 (m, 1H, H ₄)
	8.02 (d, 1H, H ₅ , $J = 9.3$ Hz)	6.05 (dd, 1H, H ₄ , $J = 8.4$ Hz; $J = 0.9$ Hz)	8.26 (d, 1H, H ₅ , $J = 9$ Hz)
		7.70 (d, 1H, H ₅ , $J = 9.3$ Hz)	

En el espectro RMN ¹³C, la señal de 95.2 ppm, se asignó para C₂; luego en 104.6 y 127.7 ppm están las señales de los carbonos C₄ y C₅, respectivamente; en 122.6, 148.7 y 155.0 ppm aparecen las señales de los carbonos cuaternarios C₆ unido al grupo nitro, C₁ unido al grupo amino y C₃ unido al grupo hidrazo, respectivamente. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 7.20.

Tabla 7.20. Datos de los espectros de RMN ¹³C para los compuestos 5.21, 5.22, 5.23, 5.44

RMN ¹³ C (75 MHz; δ ppm, CDCl ₃ , ref. CDCl ₃)			
COMPUESTO			
5.44	5.21	5.22	5.23
	98.2 C ₂	45.6 C ₉	110.5 C ₂
	107.0 C ₄	59.6 C ₁₀	114.1 C ₄
95.2 C ₂	122.4 C ₁₀	93.3 C ₂	123.5 C ₉
104.6 C ₄	124.6 C ₁₂	106.9 C ₄	129.5 C ₅
127.7 C ₆	128.6 C ₆		132.4 C ₁₀
122.6 C ₅	129.6 C ₅		124.6 C ₁₁
155.0 C ₁	136.3 C ₁₁	122.3 C ₆	127.8 C ₆
148.7 C ₃	139.4 C ₉	127.7 C ₅	151.7 C ₁
	147.3 C ₃	149.7 C ₁	156.8 C ₈
	150.8 C ₁	154.9 C ₃	145.3 C ₃

7.6. CONCLUSIONES

Las reacciones de S_NAr empleando diferentes aminas sobre diversos 5-halo-2-nitroanilinas (acetanilidas) mediante fuentes alternativas de energía vs energía térmica convencional fueron realizadas con éxito.

La metodología empleando microondas es la más eficiente para las reacciones de S_NAr, independientemente del halógeno que se emplee, ya que se ve la misma tendencia en los cuatro halógenos usados. Al emplear el átomo de flúor, es donde se observaron los mejores resultados, usando cualquier fuente de energía, tanto para la 5-fluoro-2-nitroacetanilida como para la 5-fluoro-2-nitroanilina.

El orden de reactividad de los diferentes nucleófilos fue: etanolamina >> hidrazina monoacetilada > anilina > fenilhidrazina, en términos generales, ya que hay algunas variantes dependiendo el tipo de energía empleada.

En general, de acuerdo con los resultados obtenidos, la energía de microondas representa la mejor opción para lograr moléculas objetivo a partir de aminas o derivados de acetanilida. También se obtuvo el producto azo, cuando se empleó DMSO y fenilhidrazina como agente nucleofílico.

7.7. REFERENCIAS

- 1.- Rockway, T. W.; Betebenner, D. A.; Krueger, A.; Iwasaki, N.; Cooper, C. S.; Anderson, D. D.; Kempf, D. J.; Madigan, D. L.; Motter, C. E.; Shanley, J. P., *Preparation of 1,6- and 1,8-naphthyridines as antiviral compounds for treatment of HCV infections*. The International Application according to the Patent Cooperation Treaty **2007**, WO 2007076035
- 2.- Zheng, Y.; Ornstein, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 648-655
- 3.- Xu, D.; Wei, Y.; Wu, J.; Dunamay-Mariano, H. D.; Guo, Q.; Cui, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13649-13685
- 4.- Terrier, F. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 77-152
- 5.- Terrier, F. *Desplazamiento Aromático Nucleofílico: La influencia del grupo nitro*; VCH Publishers: New York, **1991**, p 1-4
- 6.- Buncl, E.; Crampton, M.R; Strauss, M.J; Terrier, F. *Electron Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*; Elsevier: Amsterdam. **1984**
- 7.- Terrier, F. *Nucleophilic Aromatic Displacement*; Verlag Chemie: Weinheim, **1991**
- 8.- Sarkar, P.; Maiti, S.; Ghosh, K.; Sengupta, S.; Butcher, R. J.; Mukhopadhyay, C., *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 996-1001
- 9.- Bernasconi, C. F. *MTP International Rev. Sci. Ar. Compds. Org. Chem. Series One*. Zollinger, H. Ed., Butterworths, Londres. **1973**, *3*, 33
- 10.- Bunnett, J. F.; Zahler, R. E., *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 273-412
- 11.- Nudelman, N. S., *Anal. Acad. Nae. Cs. Ex. Fis. Nut.*, Buenos Aires, **1980**, *32*, 109
- 12.- Gazzollo, J., *J. Am. Chem.*, **1900**, *23*, 376-396

- 13.- Meisenheimer, J., *Justus Liebigs Annalen Der Chemie.*, **1902**, 323, 205-213
- 14.- Mika, S.; Pham, T.; Shrestha, R. A., *Ultrasound Technology in Green Chemistry*. Springer Briefs in Green Chemistry for Sustainability, **2011**
- 15.- Bunnett, J. F.; Garbisch E. W. Jr.; Pruitt, K. M., *J. Am.Chem. Soc.*, **1957**, 79, 385–391
- 16.- Bunnett, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5969–5974
- 17.- Bunnett F.; Merritt, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5967-5969
- 18.- Leandri, G.; Tundo, A., *Ann. Chim.*, **1954**, 44, 271-273
- 19.- Michael, R.; Crampton, T. A.; Emokpae, C. I.; Andrei, S. B.; Judith, A. K.; Raju, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1222–1230
- 20.- Bernasconi, C. F., *MTP Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. I*, **1973**, 3, 33–63
- 21.- Foster, R.; Fyfe, C. A., *Rev. Pure. Appl. Chem.*, **1966**, 16, 61-64
- 22.- Buncl, E.; Norris, A. R.; Russell, K. E., *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1968**, 22, 123-150
- 23.- Crampton, M. R.; Gold, V., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4293-4297
- 24.- Schmidt, B.; Elizarov, N.; Riemer, N.; Hölter, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 26, 5826 – 5841
- 25.- Zhen-Yuan, X.; Xiao-Hua, D.; Xiang-Sheng, X.; Yue-Biao, N., *J. Chem. Res.*, **2004**, 7, 496–497
- 26.- Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Ignatev, N. V.; Schulteb, M.; Makhova, N. N.; *Mendeleev Commun.*, **2010**, 20, 335–336
- 27.- Lynch, B. M.; Chen, C. M.; Wigfield, Y. Y., *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 1141- 1143
- 28.- Ormazábal-Toledo Rodrigo Alberto. "Estudio Teórico Y Experimental en Reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática". Universidad de Chile. Santiago. 2013

8.1. BENZIMIDAZOLES

Los benzimidazoles **8.3** contienen un anillo de benceno fusionado a un anillo de imidazol, como lo indica la Figura 8.1.¹

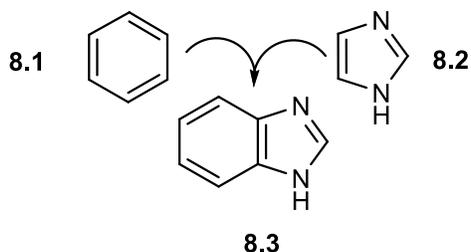
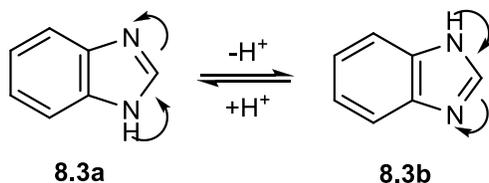


Figura 8.1. Estructura molecular del benzimidazol.

Este importante grupo de sustancias ha encontrado aplicaciones prácticas en varios campos, como se hablará más adelante. Los benzimidazoles poseen un equilibrio tautomérico bien conocido **8.3a**, **8.3b**. Este se da cuando el hidrógeno unido al nitrógeno, (en la posición 1 del anillo, tautomeriza fácilmente, como se observa en el Esquema 8.1.¹



Esquema 8.1. Equilibrio tautomérico en el núcleo de benzimidazol.

Sin embargo, cuando el grupo unido al nitrógeno es diferente a hidrógeno, tal tautomería no se genera y se da la aparición de formas isoméricas. Por ejemplo, el 1,5-dimetilbenzimidazol **8.4** y el 1,6-dimetilbenzimidazol **8.5** son compuestos diferentes, Figura 8.2.¹

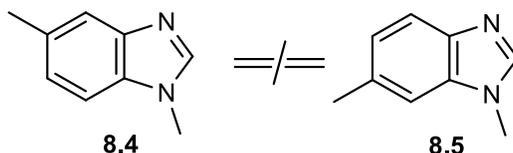


Figura 8.2. Comparación de estructuras entre el 1,5 y el 1,6-benzimidazol.

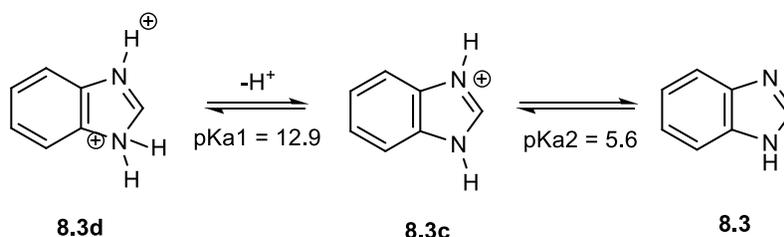
En cuanto a sus propiedades físicas, se pueden abordar los siguientes puntos:¹

a) **Punto de fusión:** La introducción de grupos en la posición 1 disminuye drásticamente los puntos de fusión. Sin embargo, la presencia de grupos en otras posiciones, especialmente aromáticos, aumenta el punto de fusión. Por ejemplo, los puntos de fusión del 1*H*-benzimidazol, 1-metilbenzimidazol y 2-fenilbenzimidazol son de 170 °C, 61 °C y 294 °C, respectivamente.

b) **Solubilidad:** Cuando hay hidrógeno en la posición 1, los benzimidazoles son más solubles en disolventes polares y menos solubles en disolventes no polares, por ejemplo, el 1*H*-benzimidazol es soluble en agua caliente, pero se solubiliza con dificultad en éter o benceno. Asimismo, la adición de grupos no polares aumenta la solubilidad en disolventes no polares y la adición de grupos polares aumenta la solubilidad en disolventes polares, como es de esperarse.

c) **Alta estabilidad:** Pueden destilarse sin problemas. El 1*H*-benzimidazol puede destilarse hasta 300 °C sin sufrir cambios o calentarse en ácido sulfúrico concentrado y bajo presión a 270 °C. Presenta una resistencia similar al ácido clorhídrico y a soluciones alcalinas. Solo puede ser oxidado bajo condiciones vigorosas y es resistente a la reducción.

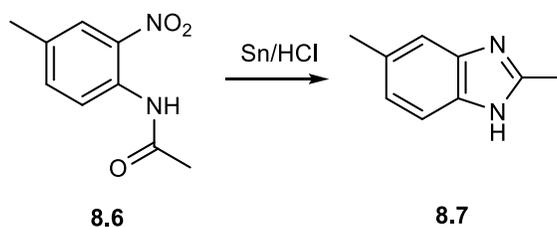
Características ácidas y básicas: Los benzimidazoles son débilmente básicos^{2,3} (1*H*-benzimidazol posee 2 constantes de acidez; pKa1 = 12.9 **8.3d** y pKa2 = 5.6 **8.3c**, Esquema (8.2), hecho que permite que generalmente sean solubles en ácidos diluidos, aunque también son lo suficientemente ácidos como para ser generalmente solubles en soluciones alcalinas, aunque es cierto que los benzimidazoles más ácidos suelen ser menos solubles en este tipo de soluciones. Esquema 8.2.



Esquema 8.2. Equilibrios ácido-base del benzimidazol.

8.2. SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES

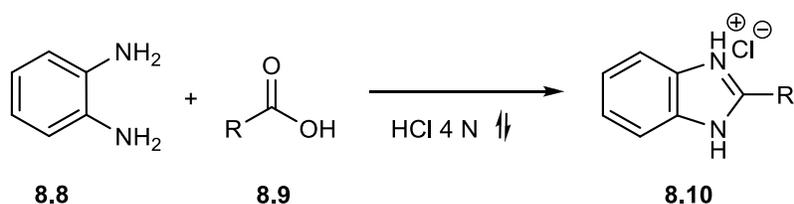
Las múltiples aplicaciones que han demostrado tener los benzimidazoles en diversos campos, de lo cual se hablará más adelante, ha creado la necesidad de formular y evaluar diversas rutas para la síntesis de éstos. Históricamente hablando, el primer benzimidazol **8.7** que se reportó fue en 1872 por Hoebrecker, quien obtuvo 2,5-dimetilbenzimidazol al reducir la 4-metil-2-nitro-acetanilida **8.6** con estaño y ácido clorhídrico, como se observa en el Esquema 8.3.¹



Esquema 8.3. Elaboración del 2,5-dimetilbenzimidazol por la estrategia de Hoebrecker.

8.2.1. Síntesis por el método de Phillips⁴⁻⁶

Alexandra Philips reportó esta síntesis por primera vez en 1928. Una *o*-fenilendiamina **8.8** es calentada con un ácido carboxílico alifático **8.9** en presencia de ácido clorhídrico 4 N, Esquema 8.4.



Esquema 8.4. Síntesis de benzimidazoles por el método de Phillips.

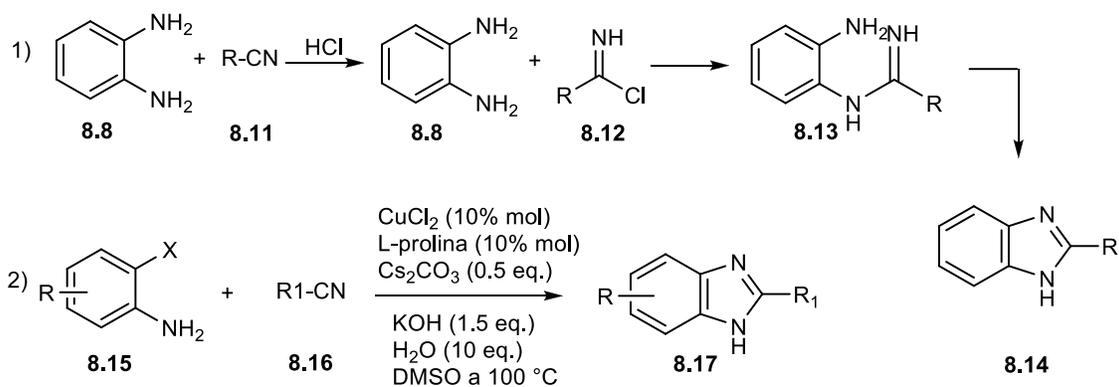
La acción catalítica del ácido clorhídrico, explica la activación del grupo carbonilo por la adición de un protón al oxígeno, sobre el cual un nitrógeno se adiciona al carbono del carbonilo, para llevar a cabo la formación del benzimidazol **8.10** respectivo.

8.2.2. A partir de nitrilos

Cuando los nitrilos son calentados con *o*-fenilendiamina **8.8**, se obtienen benzimidazoles 2-sustituidos **8.14**. Esta reacción fue estudiada por Hölljes y Wagner, quienes encontraron que la reacción tiene lugar en condiciones ácidas e implica la catálisis de iones de hidrógeno.¹ Más recientemente, se han desarrollado métodos que implican otros materiales de partida y catálisis con metales y otros aditivos, obteniendo buenos rendimientos,¹ Esquema 8.5.

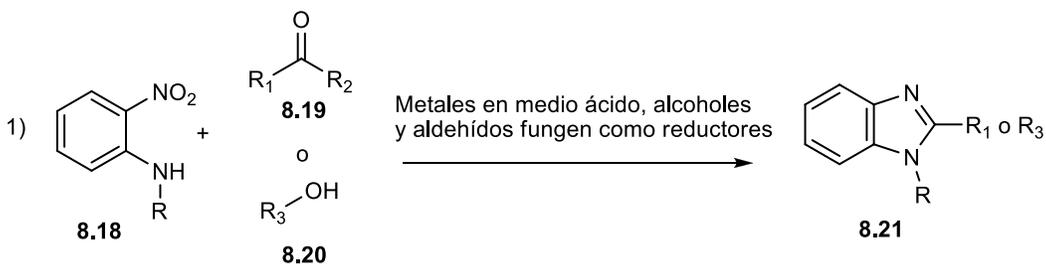
8.2.3. A partir de *o*-nitroanilinas y *o*-dinitroarenos

Esta técnica también puede llevarse a cabo con derivados tales como las *N*-alquil **8.18**, *N*-acil, *N*-bencili o *N,N*-dialquilnitroanilinas. Depende del uso de una catálisis ácida y reductores tales como metales (generalmente estaño, hierro y zinc), haciendo uso a veces de la oxidación de alcoholes o aldehídos para reducir los grupos nitro.¹ Más recientemente, a partir de nitroanilinas **8.22** se han usado sales como reductores⁷ ditionito de sodio por ejemplo, Na₂S₂O₄, y para dinitroarenos **8.24** se han usado otros metales con el mismo fin, pero partiendo de otras especies químicas para cerrar el anillo benzimidazólico **8.14**, como por ejemplo los *orto*ésteres **8.25**,³ Esquemas 8.6 y 8.7, respectivamente.

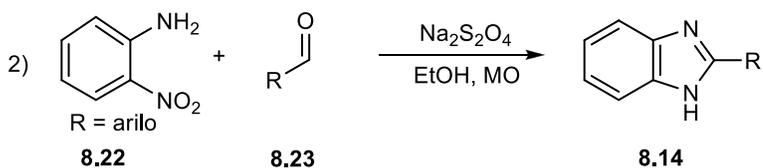


R = H, Cl, NO₂ X = I
 R₁ = alquilo, arilo y heteroarilo

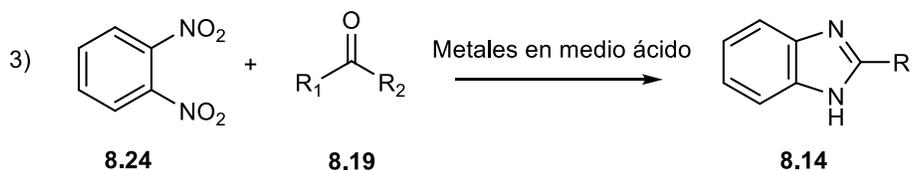
Esquema 8.5. Benzimidazoles a partir de 1) *o*-fenilendiamina y nitrilos y 2) 2-yodoanilinas con diversos nitrilos.



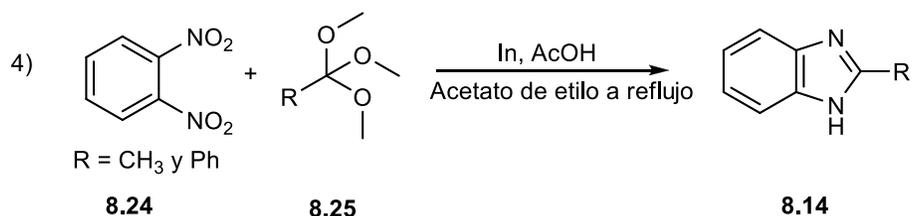
R = H, alquilo, arilo, acilo, etc.
 R₁ = H, alquilo, arilo, etc.
 R₂ = OH, H, Cl, alcoxilo, etc.
 R₃ = alquilo, bencilo, etc.



Esquema 8.6. Obtención de benzimidazoles 2-sustituidos a partir de *o*-nitroanilinas.



R = H, alquilo, arilo, etc.
 R₁ = OH, H, Cl, alcoxilo, etc.

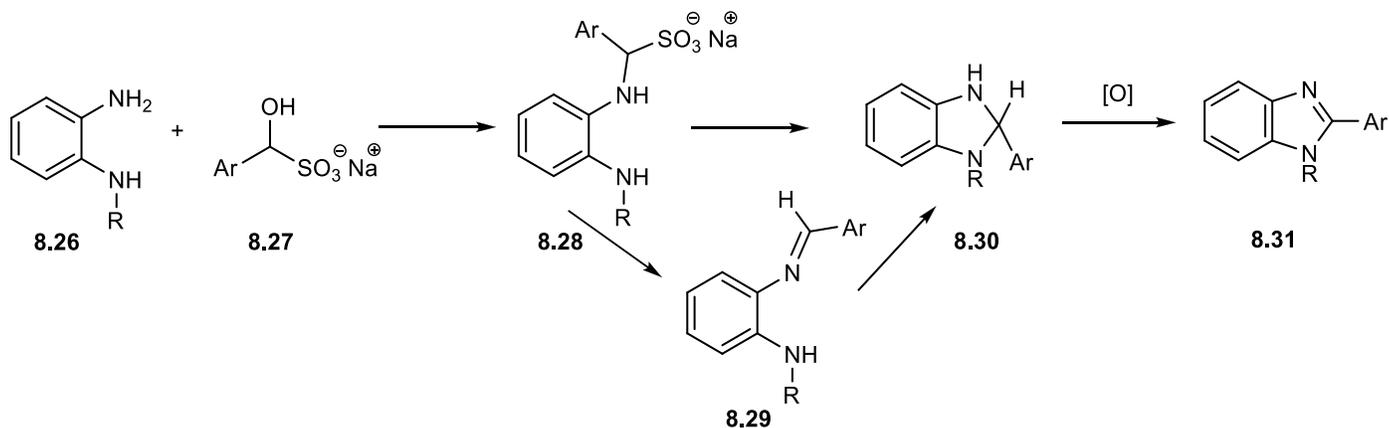


R = CH₃ y Ph

Esquema 8.7. Obtención de benzimidazoles 2-sustituidos a partir de *o*-dinitroarenos.

8.2.4. Por adición bisulfítica⁸⁻¹⁰

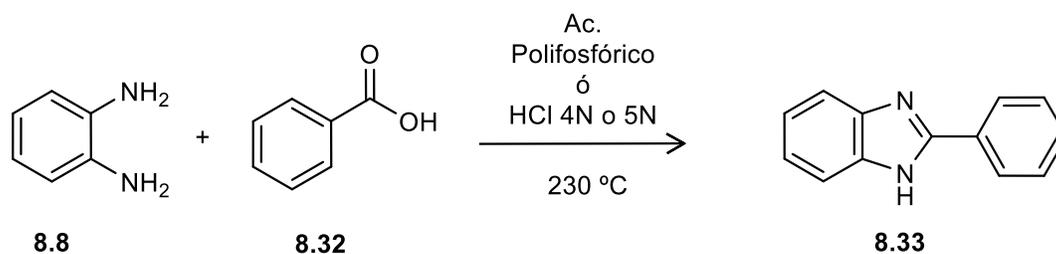
En el producto de condensación de la *o*-fenilendiamina **8.26** y el aducto del aldehído **8.27**, seguido por desplazamiento nucleofílico intramolecular, en donde el bisulfito de sodio¹¹ es sustituido por la *o*-fenilendiamina, formando la benzimidazolina **8.30**, ocurriendo la deshidrogenación para formar el benzimidazol **8.31**. Esquema 8.8.



Esquema 8.8. Intermediarios formados cuando se emplea metabisulfito de sodio.

8.2.5. Empleando ácido polifosfórico

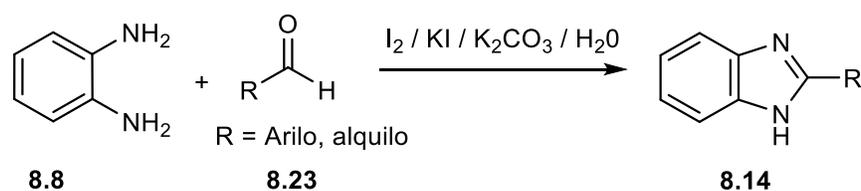
También se reportan la síntesis de benzimidazoles usando ácidos carboxílicos utilizando como catalizador ácido polifosfórico a temperaturas muy altas.^{12,13} Esquema 8.9.



Esquema 8.9. Formación de benzimidazoles empleando ácidos carboxílicos aromáticos.

Se ha observado que en condiciones anhidras no reacciona el ácido benzoico **8.32** con la *o*-fenilendiamina **8.8**, y cuando se le empieza a agregar agua se observa la formación del 2-fenilbenzimidazol **8.33**, el cual se obtiene con un rendimiento del 65%.

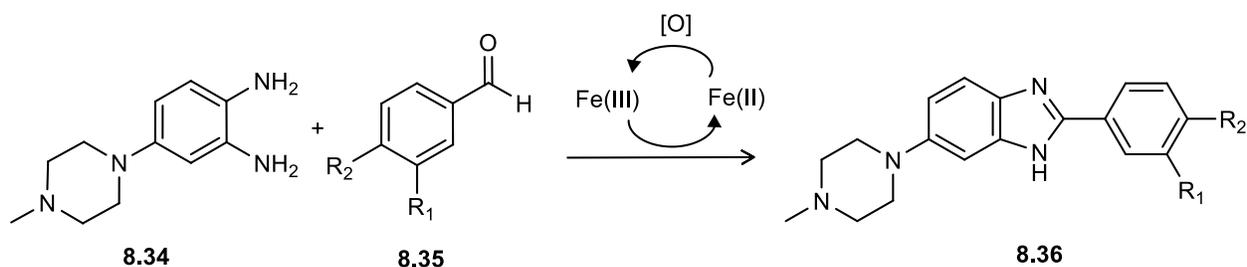
Se reporta la síntesis de benzimidazoles usando yodo elemental, yoduro de potasio y carbonato de potasio acuoso ($\text{I}_2/\text{KI}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$), y el aldehído apropiado en condiciones anaeróbicas¹⁴ en presencia de agua a 90 °C. El proceso de oxidación se lleva a cabo por el yodo. Esquema 8.10.



Esquema 8.10. Síntesis de benzimidazoles empleando yodo-yoduro de potasio como agente redox.

8.2.6. Empleando al ión Fe (II/III)¹⁵

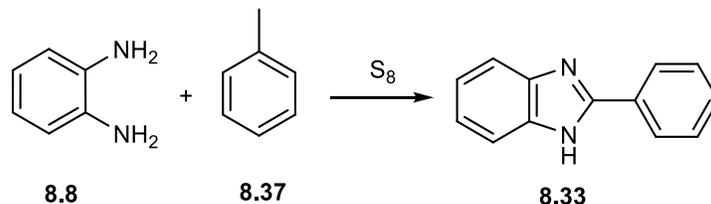
Cuando se lleva a cabo la formación de benzimidazoles haciendo uso en la reacción redox del par Fe(III)/Fe(II), se forman como intermediarios las bases de Schiff, para posteriormente formar los benzimidazoles deseados **8.36**.¹⁶⁻¹⁸ Esquema 8.11.



Esquema 8.11. Síntesis de benzimidazoles empleando el par redox del par Fe(III)/Fe(II).

8.2.7. Empleando azufre elemental¹⁹⁻²¹

Síntesis de benzimidazoles usando *o*-fenilendiaminas **8.8**, tolueno **8.37** y azufre elemental como agente oxidante.²² Esquema 8.12.

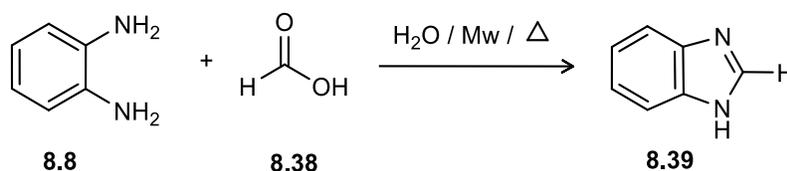


Esquema 8.12. Formación de benzimidazoles empleando azufre elemental como agente oxidante.

8.3. SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES POR MICROONDAS USANDO DISOLVENTES

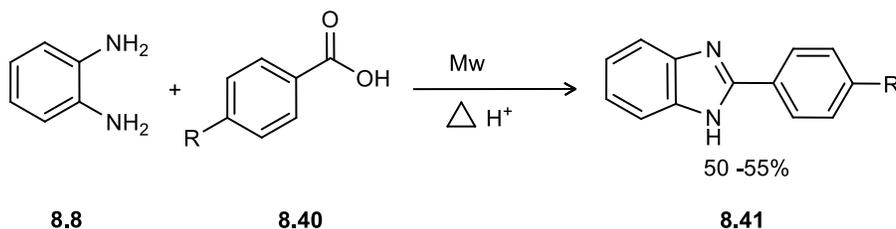
8.3.1 Por ciclización de *o*-fenilendiaminas y ácido carboxílico alifático correspondiente

Se ha llevado a cabo la síntesis de núcleo de benzimidazol utilizando la *o*-fenilendiamina **8.8** ácido fórmico **8.38** y agua,²³ pero hay que usar altas presiones, empleando recipientes cerrados. Esquema 8.13.



Esquema 8.13. Síntesis de benzimidazoles empleando microondas en recipientes cerrados.

La síntesis de benzimidazoles partiendo de la *o*-fenilendiamina **8.8** y un ácido carboxílico aromático **8.40**, por la vía de disolventes en microondas, es usando ácidos fuertes, como el ácido polifosfórico o el ácido metansulfónico²⁴ como reactivos y disolventes al mismo tiempo. Esquema 8.14.



Esquema 8.14. Síntesis de benzimidazoles empleando ácidos carboxílicos aromáticos en ácidos como disolventes.

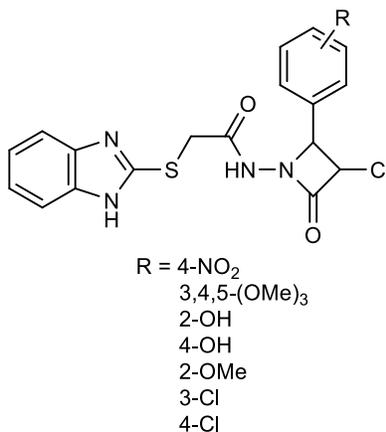
8.4. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALGUNOS DERIVADOS DEL BENZIMIDAZOL

Los benzimidazoles muestran una amplia gama de actividades biológicas y tienen gran importancia en Química Medicinal. Los derivados benzimidazólicos tienen aplicación contra bacterias, virus, parásitos, cáncer, inflamación, hipertensión, coágulos y diabetes, además de que algunos inclusive han llegado a usarse como antioxidantes, moduladores de hormonas y lípidos, inmunomoduladores, etc., por lo que la investigación de esta temática es muy amplia.²⁵

Entre los benzimidazoles comerciales más importantes se puede encontrar al diabazol (vasodilatador),¹ benperidol (agente tranquilizante y psicofarmacológico),¹ albendazol (anticestodos y nematicida),²⁵ enviradina (antiviral),²⁶ candesartán (antihipertensivo),¹ bendamustina (antitumoral),¹ y el omeprazol (antiulceroso).¹

8.4.1 Agentes antimicrobianos²⁷

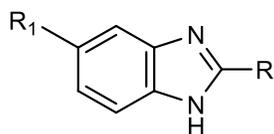
Los derivados 2-mercaptobenzimidazol se sabe que poseen variada actividad biológica,²⁸ Figura 8.3. Los nuevos benzimidazoles azetidín-2-onas²⁹ **8.42** poseen potente actividad antibacteriana, 31.25 ng/mL, contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.



8.42

Figura 8.3. Benzimidazoles con actividad contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Shweta Sharma *et al.*, han sintetizado una serie de nuevos benzimidazoles sustituidos en posición dos con diversos ácidos alquenoicos de cadena larga y éstos, al ser evaluados *in vitro* contra dos bacterias Gram positivas *S. aureus*, *B. subtilis* y dos bacterias Gram-negativas *E. coli*, y *S. typhimurium*, demostraron tener mejor actividad antibacteriana.³⁰ Figura 8.4.



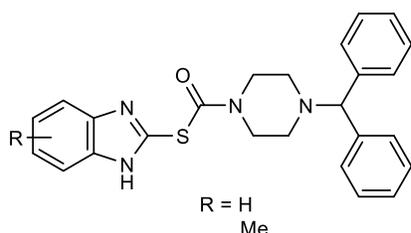
R = ácidos alquenoicos R1 = H, NO₂, Cl

8.43

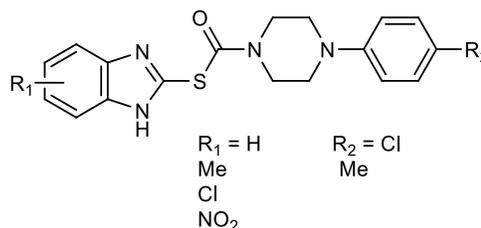
Figura 8.4. Benzimidazoles con actividad antibacteriana contra *S. aureu*, *B. subtilis*, *E. coli* y *S. typhimurium*.

8.4.2. Agentes antihelmínticos

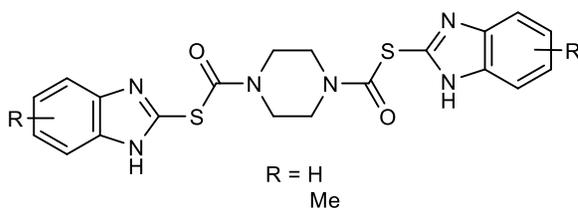
También hay búsqueda de nuevos fármacos antihelmínticos, algunos son derivados de benzimidazol y piperazina que mostraron eficacia en ratones infectados con *Syphacia obvelata*.³¹ Como ejemplo están los derivados de la piperazina del ácido 5(6)-sustituido-1*H*-benzimidazol-2-iltioacético **8.44-8.47**³² y ácido benzimidazolil crotonico anilida han mostrado buen actividad antihelmítica.³³ Figura 8.5.



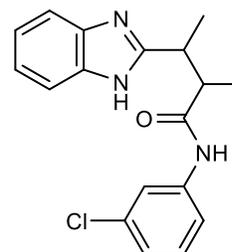
8.44



8.45



8.46

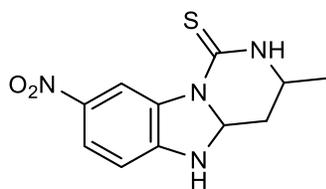


8.47

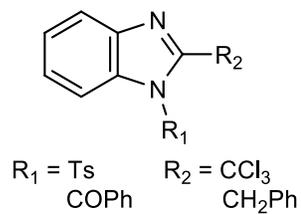
Figura 8.5. Benzimidazoles sustituidos con piperazina con 50% de actividad antihelmíntica sobre *Syphacia obvelata*.

8.4.3. Agentes antiinflamatorios y analgésicos

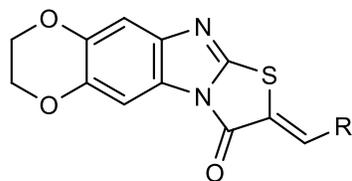
Los derivados pirimidobenzimidazol **8.48** muestran actividad antiinflamatoria y analgésica³⁴ al igual que otros derivados de benzimidazotiazol **8.49**³⁵ y **8.50**. También mostraron actividad antiinflamatoria significativa, 1.82 μM, donde sus índices de úlcera fueron inferiores a los de la aspirina.³⁶ También los *N*-morfolino metilbenzimidazol **8.51** y sus derivados muestran actividad antiinflamatoria significativa,³⁷ Figura 8.6.



8.48

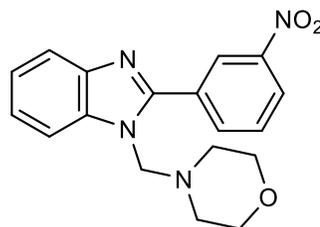


8.49



R = 4-F-C₆H₄
2-furil
3-piridil

8.50

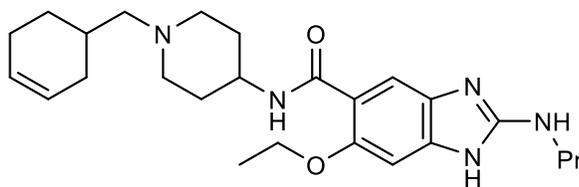


8.51

Figura 8.6. Benzimidazoles con actividad antiinflamatoria.

8.4.4. Agentes antiulcerosos

También se han sintetizado derivados, como **8.52**, con esta actividad.³⁸ Además, 1,3-disustituidos-3,4-dihidropirimido[1,6-a]benzimidazoles **8.53** y derivados 1(2*H*)-tionas **8.54**, mostraron actividad antiúlcerosa.³⁹ Figura 8.7.



8.52

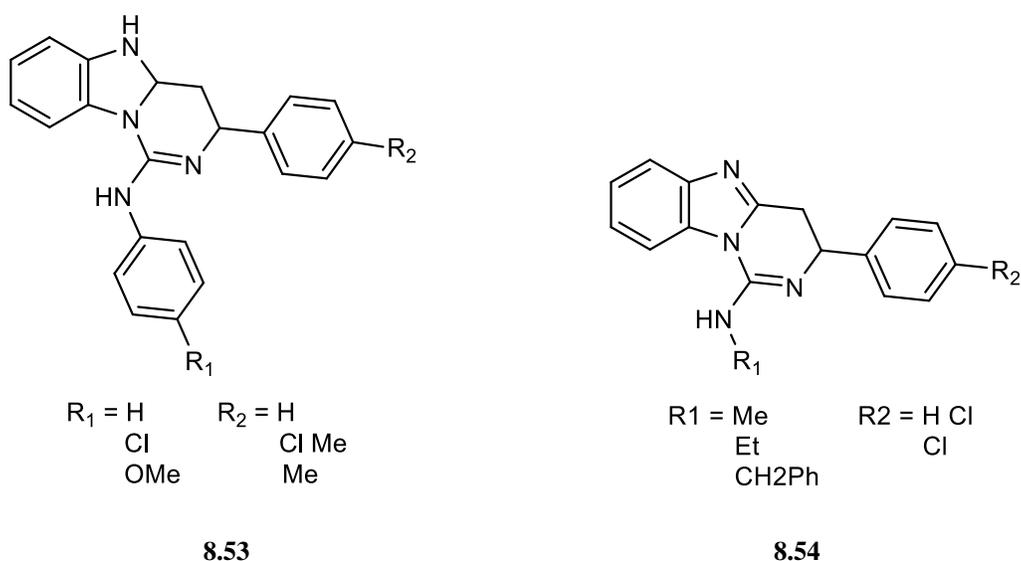


Figura 8.7. Algunos benzimidazoles con actividad antiúlcera.

8.4.5. Agentes citotóxicos y antitumorales

La quimioterapia contra el cáncer es actualmente de mucho interés en el diseño de pequeñas moléculas que se unan al ADN con selectividad en determinada secuencia con interacciones no covalentes. Una posible molécula líder a este respecto es el Hoechst 33258, el cual reconoce las secuencias A/T del ADN humano y también es un eficaz inhibidor de la DNA-topoisomerasa de mamíferos.

Andrzejewska *et al.*, han sintetizado una serie de benzimidazoles halogenados sustituidos y en la posición 2, mostrando mejor actividad el compuesto 5,6-dicloro-2-(pentafluoroetil)-1*H*-benzimidazol **8.55**, particularmente contra líneas de cáncer de mama y próstata,⁴⁰ aunque también se reportó su actividad contra protozoarios teniendo una notable actividad contra *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolitica* y *Trichomonas vaginalis*, 0.64 μM . Lo anterior muestra la gran versatilidad que poseen los derivados del benzimidazol. Figura 8.8.

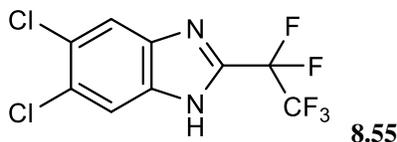


Figura 8.8. Benzimidazoles halogenados sustituidos en posición dos, activos contra cáncer de mama y próstata.

Thimmegowda *et al.*, han sintetizado una serie de nuevos benzimidazoles trisustituidos y los resultados biológicos fueron la inhibición en la proliferación de células de cáncer de mama MDA-MB-231, como fue el caso del compuesto 1-(4-fluorobencil)-2-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-ciano-3-trifluorometil)fenil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida, **8.56**.⁴¹ Figura 8.9.

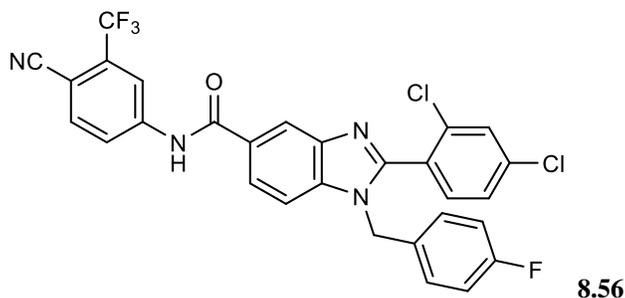


Figura 8.9. Benzimidazoles inhibidores de cáncer de mama MDA-MB-231.

8.4.6. Agentes antituberculosos

Para la tuberculosis causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, Jyoti Pandey *et al.*, sintetizaron una serie de derivados del benzimidazol, donde el compuesto **8.57** mostró buena actividad antituberculosa, 3.25 µg/mL.⁴² Figura 8.10.

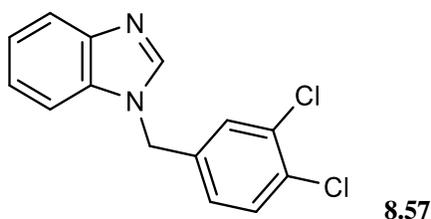


Figura 8.10. Estructura benzimidazólica general con actividad antituberculosa.

Gill *et al.*, sintetizaron una serie de 2-(3-fluoro-fenil)-1-[1-(fenilsustituido)-1*H*-[1,2,3]-triazol-4-il-metil]-1*H*-benzimidazoles **8.58** y observaron que la presencia del flúor mejora la actividad antimicobacteriana, en más del 96%, mientras que en los compuestos, donde el flúor está ausente, exhiben menos de 90% de inhibición a la misma concentración (0.58 µM).⁴³ Figura 8.11.

8.4.7. Agentes antirretrovirales (anti-VIH)

Barreca *et al.*, han sintetizado una serie de derivados 1*H*, 3*H* tiazolo [3,4-*a*] del benzimidazol **8.59** (TBZs). Algunos de estos resultaron ser altamente eficaces hacia el VIH-1, en concentraciones nanomolares (10 nM) y con mínima toxicidad, actuando como inhibidores de la transcriptasa reversa (RT).⁴⁴ Figura 8.12.

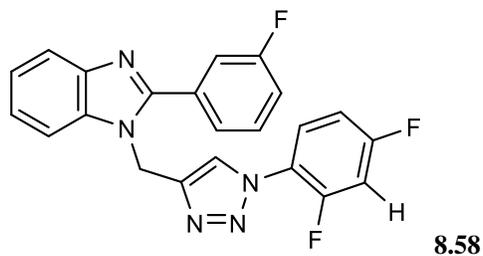


Figura 8.11. Benzimidazol con átomos de flúor en su estructura que exhiben buena inhibición en cepas micobacterianas.

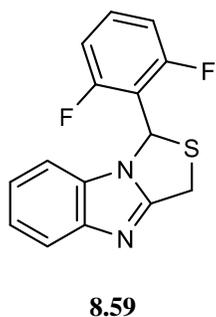


Figura 8.12. Estructura benzimidazólica eficaz hacia el VIH-1, actúa como inhibidor de la transcriptasa reversa (RT).

También Xu *et al.* han sintetizado benzimidazoles teniendo derivados sulfamidos del ácido 4-oxo-4*H*-quinolizina-3-carboxílico y carboxilamido, **8.60**, y observaron que los compuestos que contenían arildicetoácidos son los inhibidores para VIH⁴⁵ más prometedores Figura 8.13.

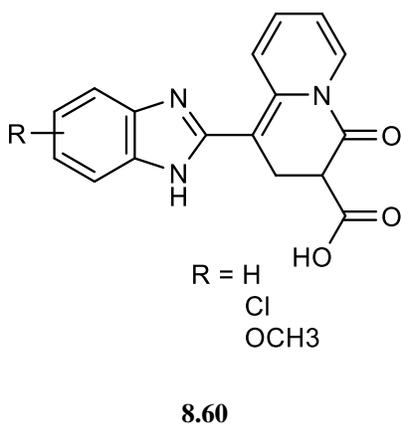
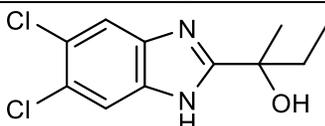
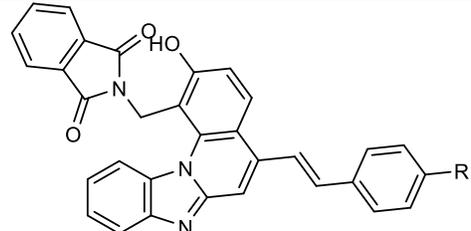
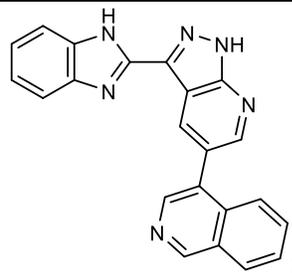
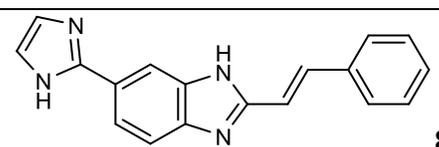
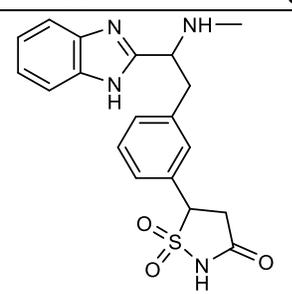
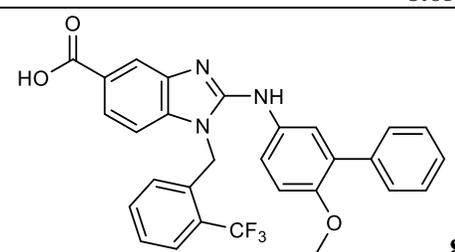


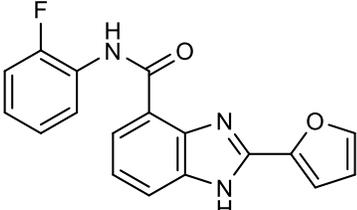
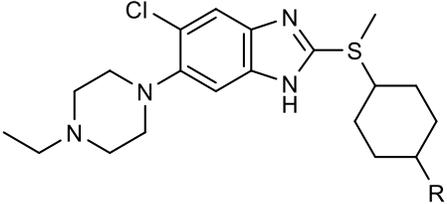
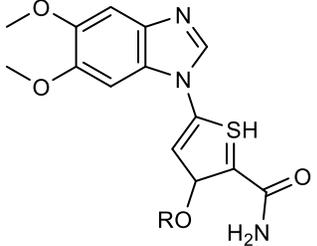
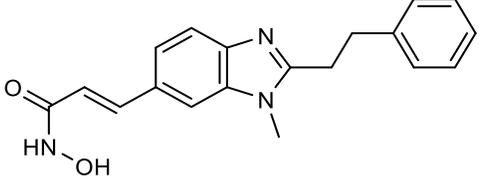
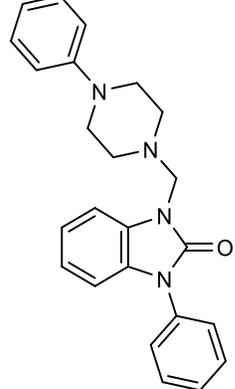
Figura 8.13. Benzimidazoles que contienen arildicetoácidos son prometedores inhibidores para VIH.

8.4.8. Enzima y agonistas/antagonistas de los receptores

Varios derivados de benzimidazol se han divulgado para actuar sobre diferentes enzimas y receptores. Algunos ejemplos de benzimidazoles actuando como agonistas o antagonistas de diversos receptores y enzimas se enumeran en la Tabla 8.1.⁴⁶

Tabla 8.1 Derivados de que actúan sobre enzimas y receptores

Compuesto	Enzima / Receptor	Actividad
 <p>8.61</p>	Receptor de Andr6geno	Antagonista
 <p>8.62</p>	Receptor de Colestocinina B	Antagonista
 <p>8.63</p>	Dependiente de Ciclin cinasa (CDK1)	Inhibidor
 <p>8.64</p>	Encefalina B (DPP III)	Antagonista
 <p>8.65</p>	Tirosina fosfatasa 1B	Inhibitorio
 <p>8.66</p>	Kinesin Spindle Protein (KSP)	Inhibitorio

 <p style="text-align: right;">8.67</p>	Virus Coxasackie B3 (CVB3)	Inhibitorio
 <p>R = NHCO₂CH₃, NHAc, NHSO₂CH₃ 8.68</p>	Opioid Receptor-Like 1 (ORL1)	Antagonista
 <p>R = Benzil, CH₂-CH₂-C₆H₅ 8.69</p>	Polo-Like Kinasa (PLK)	Inhibidor
 <p style="text-align: center;">8.70</p>	Histona Desacetilaza Inhibidor (HDAC)	Inhibidor
 <p style="text-align: right;">8.71</p>	Serotonergico 5- HT _{1A} o 5-HT ₇ Receptor	Receptor

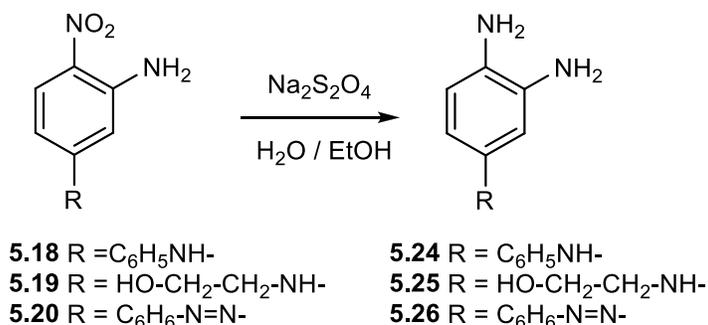
8.5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

8.5.1. Material y equipo

Para la formación de los benzimidazoles los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación, formaldehído, benzaldehído, 3,4-diemtoxibenzaldehído, 4-dimetilaminobenzaldehído, 2-nitrobenzaldehído, 3-nitrobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, metabisulfito de sodio, hidrosulfito de sodio (ditionito de sodio), *orto*-fenilendiamina, 4-nitro-1,2-fenilendiamina, etanol y los derivados de las 5-(amino-sustituido)-2-nitroacetanilidas y 5-(amino-sustituido)-2-nitroanilinas sintetizadas previamente.

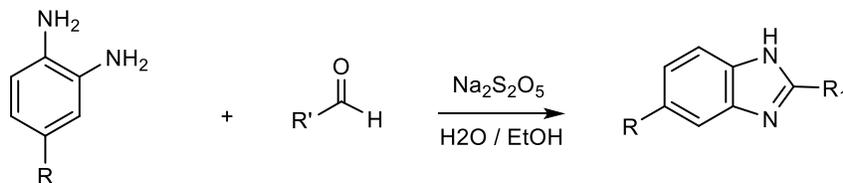
Los equipos empleados para suministrar energía a las reacciones, así como para la obtención de los correspondientes espectros son los mismos mostrados en la sección 6.2.1, página 23.

8.6. Síntesis de la 4-sustituyente-1,2-fenilendiamina



Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 13.100 mmol de la 2-nitroanilina sustituida respectiva (**5.18-5.20**) en 20 mL de etanol y se agregó 3 eq. de ditionito de sodio Na₂S₂O₄ (39.301 mmol) en 15 mL de H₂O. Posteriormente se irradió con la energía correspondiente (Térmica, IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario. A la mezcla de reacción se le agregó HCl 5%, para la formación del benzimidazol correspondiente.

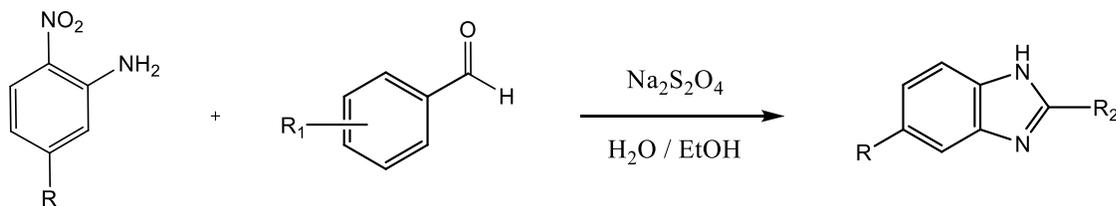
8.6.1 Síntesis del 5(6)-(amino-sustituido-1H-2-fenilbenzimidazol con metabisulfito de sodio



5.24 R = C ₆ H ₅ NH-	5.27 R ₁ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	5.36 R = -NH-C ₆ H ₅	R ₁ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄
5.25 R = HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-	5.28 R ₁ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄	5.37 R = -NH-C ₆ H ₅	R ₁ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄
5.26 R = C ₆ H ₆ -N=N-	5.29 R ₁ = 2-NO ₂ C ₆ H ₄	5.38 R = -NH-C ₆ H ₅	R ₁ = 2-NO ₂ C ₆ H ₄
5.68 R = H	5.70 R' = H	5.99 R = -NH-C ₆ H ₅	R ₁ = H
5.69 R = NO ₂		5.33 R = -CH ₂ -CH ₂ -OH	R ₁ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.34 R = -CH ₂ -CH ₂ -OH	R ₁ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.35 R = -CH ₂ -CH ₂ -OH	R ₁ = 2-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.103 R = -CH ₂ -CH ₂ -OH	R ₁ = H
		5.30 R = -N=N-C ₆ H ₅	R ₁ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.31 R = -N=N-C ₆ H ₅	R ₁ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.32 R = -N=N-C ₆ H ₅	R ₁ = 2-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.107 R = -N=N-C ₆ H ₅	R ₁ = H
		5.76 R = -H	R ₁ = 4-NH ₂ C ₆ H ₄
		5.77 R = -H	R ₁ = 3-NH ₂ C ₆ H ₄
		5.78 R = -H	R ₁ = 2-NH ₂ C ₆ H ₄
		5.79 R = -H	R ₁ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.80 R = -H	R ₁ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.81 R = -H	R ₁ = 2-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.82 R = -NO ₂	R ₁ = H
		5.86 R = -NO ₂	R ₁ = 4-NH ₂ C ₆ H ₄
		5.87 R = -NO ₂	R ₁ = 3-NH ₂ C ₆ H ₄
		5.88 R = -NO ₂	R ₁ = 2-NH ₂ C ₆ H ₄
		5.89 R = -NO ₂	R ₁ = 4-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.90 R = -NO ₂	R ₁ = 3-NO ₂ C ₆ H ₄
		5.91 R = -NO ₂	R ₁ = 2-NO ₂ C ₆ H ₄

Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 8.733 mmol de la 1,2-fenilendiamina-5-sustituyente adecuada (**5.24-5.26**, **5.68-5.69**) en 10 mL de etanol al que posteriormente se le agregaron 1.1 eq. 9.606 mmol de los benzaldehídos sustituidos respectivamente (**5.27-5.29**, **5.70**) y Na₂S₂O₅ (1.1 eq. 9.606 mmol) en 5 mL de H₂O. Posteriormente se irradió con la energía alternativa indicada (IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el correspondiente precipitado formado (**5.30 – 5.38**, **5.76 – 5.82**, **5.86 – 91**, **5.103** y **5.107**) se filtró al vacío, se dejó secar, se recrystalizó en etanol-agua y se dejó en el refrigerador toda la noche.

8.6.2. Síntesis del 5(6)-sustituyente-2-fenil-1H-benzimidazol con ditionito de sodio



5.18 R = C₆H₅NH-

5.19 R = HO-CH₂-CH₂-NH-

5.20 R = C₆H₆-N=N-

5.71 R = NO₂

5.39 R₁ = C₆H₅

5.40 R₁ = 3,4-dimetoxi-C₆H₄

5.41 R₁ = 4-(CH₃)₂C₆H₄

5.27 R₁ = 4-NO₂C₆H₄

5.28 R₁ = 3-NO₂C₆H₄

5.29 R₁ = 2-NO₂C₆H₄

5.59 R = -NH-Ar

5.60 R = -NH-Ar

5.61 R = -NH-Ar

5.100 R = -NH-Ar

5.101 R = -NH-Ar

5.102 R = -NH-Ar

5.62 R = -CH₂-CH₂-OH

5.63 R = -CH₂-CH₂-OH

5.64 R = -CH₂-CH₂-OH

5.104 R = -CH₂-CH₂-OH

5.105 R = -CH₂-CH₂-OH

5.106 R = -CH₂-CH₂-OH

5.65 R = N=N-Ar

5.66 R = N=N-Ar

5.67 R = N=N-Ar

5.108 R = N=N-Ar

5.109 R = N=N-Ar

5.110 R = N=N-Ar

5.92 R = NH₂

5.93 R = NH₂

5.94 R = NH₂

5.95 R = NH₂

5.96 R = NH₂

5.97 R = NH₂

5.98 R = NH₂

5.111 R = NH₂

5.112 R = NH₂

5.113 R = NH₂

R₂ = C₆H₅

R₂ = 3,4-dimetoxi-C₆H₄

R₂ = 4-(CH₃)₂C₆H₄

R₂ = 4-NH₂C₆H₄

R₂ = 3-NH₂C₆H₄

R₂ = 2-NH₂C₆H₄

R₂ = C₆H₅

R₂ = 3,4-dimetoxi-C₆H₄

R₂ = 4-(CH₃)₂C₆H₄

R₂ = 4-NH₂C₆H₄

R₂ = 3-NH₂C₆H₄

R₂ = 2-NH₂C₆H₄

R₂ = C₆H₅

R₂ = 3,4-dimetoxi-C₆H₄

R₂ = 4-(CH₃)₂C₆H₄

R₂ = 4-NH₂C₆H₄

R₂ = 3-NH₂C₆H₄

R₂ = 2-NH₂C₆H₄

R₂ = H

R₂ = C₆H₅

R₂ = 3,4-dimetoxi-C₆H₄

R₂ = 4-(CH₃)₂C₆H₄

R₂ = 4-NH₂C₆H₄

R₂ = 3-NH₂C₆H₄

R₂ = 2-NH₂C₆H₄

R₂ = 4-NO₂C₆H₄

R₂ = 3-NO₂C₆H₄

R₂ = 2-NO₂C₆H₄

Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 8.733 mmol de 5-sustituyente-2-nitroanilina (**5.18-5.2**, **5.71**) en 10 mL de etanol al que posteriormente se le agregaron 1.1 eq. (9.606 mmol) del benzaldehído adecuado (**5.27-5.29**, **5.39-5.41**) y Na₂S₂O₄ (3 eq. 26.2 mmol) en 7 mL de H₂O. Posteriormente se irradió con la energía apropiada (IR, US, IR/US, MO). La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el correspondiente precipitado formado se filtró al vacío, se dejó secar y se recrystalizó en etanol-agua (**5.59-5.67**, **5.92-5.98**, **5.111-5.113**). Los compuestos (**5.100-5.102**, **5.104-5.106**, **5.108-5.110**) se aislaron como clorhidratos.

8.7. Resultados y discusión

8.7.1. Síntesis general de benzimidazoles

Inicialmente se deseaba mantener los grupos nitro en los benzimidazoles **5.36-5.38**, por lo que se procedió a reducir selectivamente al grupo nitro, empleando ditionito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) de los derivados de las nitroanilinas **5.18-5.20**, para obtener las 1,2-fenilendiaminas subsecuentes **5.24-5.26** y éstas a su vez se hicieron reaccionar posteriormente con los nitrobenzaldehídos **6.27-6.29** empleando metabisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) para obtener los benzimidazoles mencionados anteriormente.

Por otro lado, también se deseaban obtener los benzimidazoles **5.100-5.102**, por lo que se hicieron reaccionar los derivados de las nitroanilinas **5.18-5.20** con los nitrobenzaldehídos **6.27-6.29** ahora empleando ditionito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) para la obtención de los benzimidazoles deseados. Por lo anterior se plantean dos técnicas para la formación de los diversos benzimidazoles deseados. Las cuales se presentan a continuación.

En la Tabla 8.2 se compilan los resultados obtenidos cuando se empleó la *o*-fenilendiamina y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$; mientras que en la Tabla 8.3, se muestran los resultados cuando se empleó la *o*-nitroanilina y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

Se puede observar en las Tablas 8.2 y 8.3 que, en algunos casos, la metodología que obtuvo un mejor tiempo fue el microondas con tiempos entre 5 y 15 minutos; los rendimientos fueron buenos ya que se obtuvieron entre 78 – 90% de rendimiento. La única metodología que puede competir en cuanto a rendimiento con las microondas fue la opción térmica (73–92%); sin embargo, los tiempos de reacción son demasiado largos a comparación de los anteriormente mencionados (3–4.5 h) por lo que varias reacciones de microondas podrían proceder en esos intervalos de tiempo para obtener una cantidad mayor de producto a diferencia de la vía térmica, por lo que esta queda descartada y es el último lugar en cuanto a preferencia.

Por otro lado, en cuanto a las demás técnicas con las que se llevó a cabo esta síntesis, la siguiente mejor opción en tiempo es la mezcla IR-US con tiempos que van de 20–45 minutos; estos son muy parecidos a la opción energética por IR (27–50 minutos); sin embargo, cuando optamos por el criterio de rendimiento entre estas vías el resultado le confiere la ventaja a IR donde pueden observarse una obtención del producto que va desde 69–87% mientras que IR-US posee datos con un valor considerablemente menor (57–70%) por lo que IR, a pesar de la leve diferencia de tiempo, es una mejor opción que IR-US por que se puede obtener una mayor cantidad de producto en lapsos similares.

Tabla 8.2. Síntesis de 2-aril-1*H*-benzimidazoles, 5(6)-Nitro-2-aril-1*H*-benzimidazoles, 5(6)-Amino-2-aril-1*H*-benzimidazoles

Compuesto	Térmico (74 °C)	IR (72 °C)	US (73 °C)	IR-US (76 °C)	MO (70 °C)	P.f (°C)	
	Tiempo (h) / Rendimiento (%)	Exp.	Lit.				
2-aril-1<i>H</i>-benzimidazoles							
5.72 ^a	10.0 / 90	0.25 / 70	0.41 / 80	0.15 / 79	0.05 / 87	170	170-172 ⁴⁷
5.73 ^a	4.0 / 96	0.66 / 85	0.15 / 93	0.30 / 90	0.016 / 88	290 – 291	292 ⁴⁸
5.75 ^a	6.0 / 88	0.83 / 78	0.58 / 80	0.16 / 87	0.016 / 85	232 – 234	235-236 ^{49,50}
5.74 ^a	5.5 / 89	0.66 / 66	1 / 83	0.25 / 88	0.016 / 88	287 – 299	288-290 ⁵¹
5.76 ^a	4.0 / 78	0.3 / 87	0.11 / 80	0.30 / 77	0.016 / 88	218 – 220	219 ⁵²
5.77 ^a	5.0 / 88	0.5 / 92	0.21 / 68	0.15 / 93	0.025 / 89	257 - 259	258-260 ⁴⁹
5.78 ^a	6.0 / 87	0.46 / 87	0.18 / 88	0.30 / 86	0.021 / 87	246 - 247	246-248 ⁵³
5.79 ^a	6.0 / 76	1 / 60	0.83 / 75	0.25 / 70	0.016 / 72	233 – 235	232–235 ⁴⁹
5.80 ^a	6.0 / 84	0.53 / 82	0.5 / 80	0.16 / 76	0.021 / 82	205 - 206	204-206 ⁵⁴
5.81 ^a	6.0 / 80	0.8 / 78	1 / 82	0.33 / 83	0.023 / 70	299-301	298-300 ⁵⁴
Tiempos Mínimo y Máximo Encontrados: 0.016-10.0 horas. Rendimientos Mínimo y Máximo Encontrados: de 60-96%							
5(6)-nitro-2-aril-1<i>H</i>-benzimidazoles							
5.83 ^a	2.0 / 98	0.66 / 45	0.53 / 55	0.46 / 67	0.41 / 70	186-188	-
5.82 ^a	4.0 / 89	0.83 / 49	0.28 / 60	0.15 / 71	0.30 / 87	206-208	207-208 ⁵⁵
5.85 ^a	2.5 / 93	0.91 / 34	0.65 / 53	0.48 / 60	0.50 / 88	169-172	168 – 171 ⁵⁶
5.84 ^a	2.0 / 80	0.83 / 37	0.61 / 61	0.50 / 59	0.40 / 87	199-201	198 – 199 ⁵⁷
5.86 ^a	2.0 / 70	0.66 / 55	0.63 / 70	0.48 / 77	0.50 / 75	232-234	-
5.87 ^a	2.0 / 54	0.91 / 36	0.78 / 48	0.53 / 50	0.66 / 73	228-230	-
5.88 ^a	3.0 / 58	0.83 / 32	0.90 / 42	0.63 / 42	0.20 / 67	285-286	283- 285 ⁵⁸
5.89 ^a	3.0 / 86	0.66 / 36	0.80 / 69	0.25 / 59	0.33 / 74	190-191	190 – 193 ⁵⁸
5.90 ^a	4.0 / 87	1.00 / 38	0.71 / 46	0.60 / 57	0.46 / 80	263-265	265 – 267 ⁵⁹
5.91 ^a	5.0 / 82	1.00 / 39	0.40 / 53	0.33 / 63	0.36 / 82	224-226	225 – 228 ⁵⁹
Tiempos Mínimo y Máximo Encontrados: 0.15-5.0 horas. Rendimientos Mínimo y Máximo Encontrados: 32-98%							
5(6)-amino-2-aril-1<i>H</i>-benzimidazoles							
5.92 ^b	3.0 / 86	0.66 / 65	0.30 / 65	0.20 / 87	0.35 / 90	130-133	-
5.93 ^b	2.5 / 93	0.50 / 73	0.23 / 73	0.16 / 91	0.25 / 97	290-291	-
5.95 ^b	2.0 / 89	0.41 / 86	0.33 / 73	0.21 / 70	0.16 / 93	166-169	-
5.94 ^b	2.0 / 83	0.50 / 85	0.43 / 61	0.33 / 69	0.20 / 94	203-205	-
5.96 ^b	3.0 / 78	0.66 / 80	0.58 / 80	0.45 / 77	0.30 / 82	178-180	-
5.97 ^b	3.0 / 86	0.50 / 56	0.33 / 68	0.31 / 78	0.21 / 85	184-186	-
5.98 ^b	3.0 / 84	0.78 / 57	0.61 / 72	0.36 / 72	0.23 / 83	210-211	-
5.111 ^a	5.0 / 76	0.33 / 72	0.46 / 89	0.25 / 69	0.13 / 89	223-225	-
5.112 ^a	4.0 / 83	0.25 / 50	0.55 / 76	0.38 / 77	0.10 / 91	230-231	-
5.113 ^a	3.6 / 83	0.50 / 60	0.50 / 78	0.33 / 83	0.80 / 90	210-213	-
Tiempos Mínimo y Máximo Encontrados: 0.10-5.0 horas. Rendimientos Mínimo y Máximo Encontrados: 50-97%							

^a Reacciones llevadas a cabo con Na₂S₂O₅. ^b Reacciones llevadas a cabo con Na₂S₂O₄

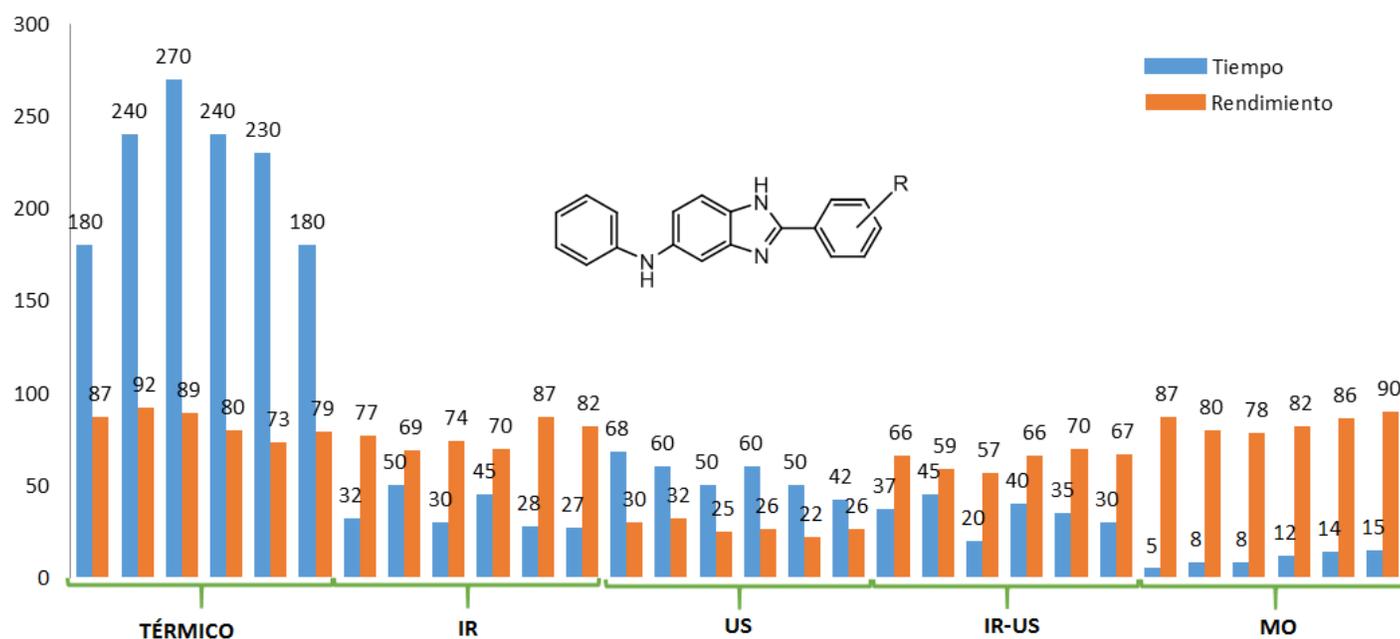
Tabla 8.3. Síntesis de 2-Aril-5(6)-fenilamino-1*H*-benzimidazoles, 2-Aril-5(6)-etanolamino-1*H*-benzimidazoles, 2-Aril -5(6)-fenilazo-1*H*-benzimidazoles

Compuesto	Térmico (74 °C)	IR (72 °C)	US (73 °C)	IR-US (76 °C)	MO (70 °C)	P.f (°C)	
	Tiempo (h) / Rendimiento (%)	Exp.	Lit.				
2-aril-5(6)-fenilamino-1<i>H</i>-benzimidazoles							
5.99	6.0 / 88	0.33 / 65	0.33 / 70	0.21 / 75	0.06 / 76	259	
5.59	3.0 / 87	0.53 / 77	1.13 / 30	0.61 / 66	0.08 / 87	197-199	-
5.61	4.5 / 89	0.50 / 74	0.83 / 25	0.33 / 57	0.13 / 78	145-147	-
5.60	4.0 / 92	0.83 / 69	1.00 / 32	0.75 / 59	0.13 / 80	210-212	-
5.100	3.0 / 79	0.45 / 82	0.70 / 26	0.50 / 67	0.25 / 90	195-197	-
5.101	3.5 / 73	0.46 / 87	0.83 / 22	0.58 / 70	0.23 / 86	166-168	-
5.102	4.0 / 80	0.75 / 70	1.00 / 26	0.66 / 66	0.20 / 82	133-134	-
5.36^a	2.0 / 62	0.53 / 52	0.86 / 27	0.75 / 56	0.30 / 78	207-209	-
5.37^a	2.0 / 47	0.75 / 47	1.03 / 24	0.83 / 47	0.26 / 62	232	-
5.38^a	1.0 / 52	0.61 / 42	1.00 / 23	1.00 / 52	0.30 / 80	245	-
Tiempos Mínimo y Máximo Encontrados: 0.06-6.0 horas. Rendimientos Mínimo y Máximo Encontrados: 22-92%							
2-aril-5(6)-etanolamino-1<i>H</i>-benzimidazoles							
5.103^b	3.0 / 73	0.91 / 67	1.00 / 21	0.46 / 38	0.15 / 77	249-251	-
5.62^b	2.0 / 80	0.75 / 77	1.50 / 27	0.76 / 47	0.15 / 68	210-212	-
5.64^b	6.0 / 92	0.41 / 80	0.80 / 30	0.28 / 73	0.15 / 83	268-269	-
5.63^b	5.5 / 91	0.58 / 76	1.00 / 58	0.25 / 78	5.50 / 91	259-261	-
5.104^b	2.5 / 82	0.91 / 88	0.83 / 29	0.38 / 61	0.25 / 79	250-251	-
5.105^b	2.0 / 70	1.16 / 67	1.16 / 22	0.91 / 32	0.23 / 68	234-236	-
5.106^b	2.5 / 68	1.00 / 76	1.50 / 23	0.83 / 28	0.30 / 57	240-242	-
5.33^a	5.0 / 82	0.58 / 78	0.91 / 38	0.56 / 56	0.20 / 86	241	-
5.34^a	4.0 / 78	0.66 / 81	0.96 / 28	0.60 / 53	0.30 / 83	226	-
5.35^a	3.5 / 62	0.63 / 77	1.00 / 27	0.66 / 58	0.20 / 78	230	229 ⁶⁰
Tiempos Mínimo y Máximo Encontrados: 0.15-6.0 horas. Rendimientos Mínimo y Máximo Encontrados: 21-92%							
2-aril -5(6)-fenilazo-1<i>H</i>- benzimidazoles							
5.107^b	4.0 / 54	0.75 / 52	1.00 / 48	0.66 / 67	0.41 / 70	131-133	-
5.108^b	3.5 / 64	0.91 / 65	1.40 / 60	1.30 / 65	0.83 / 58	160- 163	-
5.110^b	4.0 / 80	1.00 / 75	1.40 / 60	1.30 / 57	0.86 / 67	122-124	-
5.109^b	3.0 / 70	0.91 / 75	1.30 / 56	1.20 / 54	0.90 / 61	155-157	-
5.65^b	4.0 / 54	0.80 / 52	1.20 / 48	0.83 / 67	0.66 / 70	150-152	-
5.66^b	3.0 / 65	0.66 / 67	1.50 / 54	1.00 / 72	0.71 / 67	165-167	-
5.67^a	3.0 / 68	0.75 / 72	1.00 / 58	1.10 / 64	0.75 / 61	132-134	-
5.30^a	3.5 / 30	0.66 / 65	1.20 / 60	0.91 / 65	0.61 / 58	142-144	-
5.31^a	3.0 / 50	0.86 / 67	0.91 / 54	1.00 / 72	0.66 / 67	145-148	-
5.32	3.5 / 64	0.78 / 64	1.2 / 65	1.3 / 60	0.5 / 65	160- 162	-
Tiempos Mínimo y Máximo Encontrados: 0.41-4.0. Rendimientos Mínimo y Máximo Encontrados: 30-80%							

^a Reacciones llevadas a cabo con Na₂S₂O₅. ^b Reacciones llevadas a cabo con Na₂S₂O₄

Finalmente queda por abordar US, el cual reporta tiempos de 42–68 minutos y rendimientos de 22–32%. Como puede observarse son lapsos relativamente largos de reacción (mayores a IR-US e IR) y con una obtención de producto menor que todas las técnicas anteriores; sin embargo, sigue siendo mejor que la vía térmica (al menos a primera vista) debido a que se pueden llevar a cabo varias reacciones en US y obtener rendimientos ligeramente mejores que la energía térmica en el mismo intervalo de tiempo; esto es que si el benzimidazol **5.60** se sintetizara tres veces por US serían tres horas pero con obtención de 96% de rendimiento, siendo un tiempo menor y una cantidad mayor de producto obtenido que con la energía térmica; cabe añadir que las materias primas que no se consuman se podrían recuperar y reutilizar para las siguientes reacciones, lo que le confiere cierta practicidad a US pero sería invertir en más recursos para purificar y recuperar esas materias primas. Se puede inferir que la mejor fuente de energía es microondas y la menos eficiente es el US por el proceso y los costos que implicaría recuperar esas materias primas y volver a armar todo el sistema para llevar a cabo las reacciones deseadas.

El análisis anterior se puede ver reflejado en la Gráfica 8.1, donde el tamaño de las barras azules y rojas refleja los tiempos y rendimientos de cada procedimiento, corroborándose de manera visual lo que se mencionó antes.



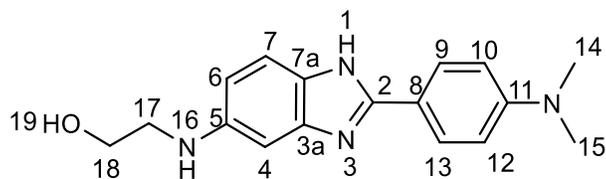
Gráfica 8.1. Tiempos y rendimientos para la síntesis 2-aryl-5(6)-phenylamino-1H-benzimidazole

La gráfica 8.1 fue hecha tomando el tiempo en minutos y no en horas, debido a que se aprecia más la relación tiempo vs rendimiento. La eficiencia de las fuentes energéticas empleadas, basadas en el tiempo de la reacción son MO > IR ≈ IR-US > Térmico. Los rendimientos totales obtenidos muestran dependencia del tiempo de exposición. Por lo tanto, el uso de aparatos térmicos representa un enfoque inconveniente en términos de consumo de energía y costos de operación.

Por otra parte, los efectos electrodonadores o electroattractores de los sustituyentes en el benzaldehído correspondiente, no impactan decisivamente en el rendimiento de los productos ya que permanecen casi iguales. También cuando se sintetizaron los compuestos **5.59-5.61**, siguiendo una ruta de ciclación nitro-reductiva, en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, dicho agente reductor ha resultado atractivo debido a su versatilidad y bajo costo, su capacidad como agente redox apenas ha sido explotada por fuentes alternativas energéticas, de ahí el interés por explorar su capacidad reductiva para la preparación de los derivados benzimidazólicos, el uso de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ para obtener los derivados de benzimidazol empleando microondas, no parecen afectar sustancialmente a los rendimientos totales obtenidos. Pero este agente mejora en un 30-40% el tiempo de preparación de los compuestos benzimidazólicos.

8.8. DATOS ESPECTROSCÓPICOS

Por tratarse de series homologas en los compuestos benzimidazólicos, solo se discutirá a manera representativa el 5(6)-(2-etanolamino)-2-(4-dimetilamino)fenil-1*H*-benzimidazol (**5.64**). El resto de los resultados se presentan compilados en las tablas correspondientes.



5(6)-(2-Etanolamino)-2-(4-dimetilamino)fenil-1*H*-benzimidazol (5.64)

En el espectro de infrarrojo la banda en 3375 cm^{-1} se asignó para el enlace N-H; en 3059 cm^{-1} para los CH's aromáticos, mientras que en 2857 cm^{-1} son los metilos y metilenos respectivamente; en 1640 cm^{-1} aparece la banda de CN; mientras en 1056 cm^{-1} aparece C=C; el enlace C-O se ubicó en 1174 y 1110 cm^{-1} , mientras que el grupo OH está en 1062 cm^{-1} .

En la espectrometría de masas se encuentra el pico base y a su vez ion molecular en m/z 297 (100%).

En la RMN ^1H en 2.8 ppm aparece una señal simple, para un protón intercambiable, OH; en 3.12 ppm aparece una señal triple centrada, que integra para dos protones, H_{17} , con una $J = 5.7\text{ Hz}$; y en 3.61 ppm una señal triple centrada, que integra para dos protones, H_{18} , con una $J = 5.7\text{ Hz}$; a 5.87 ppm se hay una señal simple que integra para dos protones intercambiables, NH; en 6.65 ppm aparece una señal simple que integra para un protón, H_6 ; mientras que en 6.67 ppm hay una señal simple que integra para un protón, H_4 ; una señal doble centrada en 6.80 ppm, integra para dos protones, $\text{H}_{10,12}$, con una $J = 8.7\text{ Hz}$; una señal doble centrada en 7.33 ppm integra para un protón, H_7 , con una $J = 9\text{ Hz}$; luego una señal doble centrada en 7.91 ppm integra para dos protones, $\text{H}_{9,13}$, con una $J = 8.7\text{ Hz}$. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 8.14.

En la RMN ^{13}C a 42.2 ppm aparecen los carbonos de los metilos unidos al nitrógeno C_{14} y C_{15} , luego en 46.3 ppm aparece el carbono C_{17} , carbono alifático unido al amino de la posición 5(6); en 59.9 ppm está el carbono C_{18} unido al grupo OH; luego en 93.2 y 111.18 ppm están los carbonos C_4 , C_{10} , C_{12} , que se encuentran en posición *orto* respecto al dimetilamino; mientras en 113.9 ppm está el carbono cuaternario C_8 ; en 114.9 ppm encontramos al carbono C_7 ; en 127.5 ppm se encontraron los carbonos $\text{C}_{9,13}$ que se encuentran en posición *meta* al grupo dimetilamino; los carbonos cuaternarios C_{7a} , C_5 , C_{3a} , C_2 y C_{11} en 128.7, 136.3, 146.2, 148.7 y 151.5 ppm, unidos a la cabeza de puente (C_{7a} y C_{3a}), al residuo del etanolamino, al anillo imidazólico C_2 con el anillo de benceno y, al grupo dimetilamino respectivamente.

A continuación se presentan la compilación del resto de los datos espectroscópicos correspondientes.

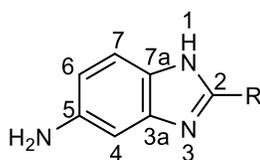


Tabla 8.4. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.92-5.98, 5.111-5.113

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})									
COMPUESTO									
5.92	5.93	5.94	5.95	5.96	5.97	5.98	5.111	5.112	5.113
R = H	R = C_6H_5	R = 3,4-Dimetoxi C_6H_4	R = 4-($\text{N}(\text{CH}_3)$) C_6H_5	R = 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$
3276, 3151 (NH)	3421, 3263 (NH)	3346 (NH)	3251, 1095 (NH)	3344, 3240 (NH)	3397, 3222 (NH)	3454, 3224 (NH)	3281, 3198 (NH)	3210 (NH)	3200 (NH)
2930, 2898 (CH's)	3066, 2949, 2782 (CH's)	3064, 2929, 2837, (CH's, CH ₃)	3072, 2935, 611 (CH's, CH ₃)	3063, 2976, 2933 (CH's)	3131, 2995, 2893 (CH's)	3059, 2875, 2777 (CH's)	3062 (CH's)	3063 (CH's)	3061 (CH's)
1635 (CN)	1641 (CN)	1665 (CN)	1634 (CN)	1622 (CN)	1639 (CN)	1640 (CN)	1644 (CN)	1645 (CN)	1645 (CN)
1506 (C=C)	1477 (C=C)	1509 (C=C)	1607 (C=C)	1591 (C=C)	1610 (C=C)	1606 (C=C)	1601 (C=C)	1602 (C=C)	1601 (C=C)
							1524, 1344 (NO ₂)	1520, 1347 (NO ₂)	1526, 1345 (NO ₂)

Tabla 8.5. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.92-5.98, 5.111-5.113

COMPUESTO									
BAJA RESOLUCIÓN									
5.92	5.93	5.94	5.95	5.96	5.97	5.98	5.111	5.112	5.113
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
134 (100) [M+1] ⁺	210 (100) [M+1] ⁺	270 (100) [M+1] ⁺	253 (100) [M+1] ⁺	225 (100) [M+1] ⁺	225 (100) [M+1] ⁺	225 (100) [M+1] ⁺	255 (100) [M+1] ⁺	255 (100) [M+1] ⁺	255 (100) [M+1] ⁺
Datos de EM ARDART (19eV), m/z (%) [Asignación]									
m/z 134.7281 (100) [M+1] ⁺	m/z 210.10372 (100) [M+1] ⁺	m/z 270.12413 (100) [M+1] ⁺	m/z 270.12518 (100) [M+1] ⁺	m/z 225.11385 (100) [M+1] ⁺	m/z 225.11471 (100) [M+1] ⁺	m/z 225.11447 (100) [M+1] ⁺	m/z 255.08797 (100) [M+1] ⁺	m/z 255.08822 (100) [M+1] ⁺	m/z 255.08834 (100) [M+1] ⁺
C ₇ H ₈ N ₃	C ₁₃ H ₁₂ N ₃	C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O ₅	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂	C ₁₃ H ₁₃ N ₄	C ₁₃ H ₁₃ N ₄	C ₁₃ H ₁₃ N ₄	C ₁₃ H ₁₁ N ₄ O ₂	C ₁₃ H ₁₁ N ₄ O ₂	C ₁₃ H ₁₁ N ₄ O ₂

Tabla 8.6. Datos de los espectros de RNM ¹H para los compuestos 5.92-5.98, 5.111-5.113

RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})									
COMPUESTO									
5.92	5.93	5.94	5.95	5.96	5.97	5.98	5.111	5.112	5.113
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
6.97 (d, 1H, H ₆ , J = 8.7 Hz)	7.01 (d, 1H, H ₆ , J = 9 Hz)	3.72 (s, 3H, H ₁₄ , (CH ₃))	3.02 (s, 6H, H _{14,15} , (CH ₃))	4.29 (s, 5H, H _{1,14,15} , NH, NH ₂)	6.53 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	4.25 (s, 4H, H _{14,15} , 2NH ₂)	7.03 (d, 1H, H ₆ , J = 9 Hz)	5.6 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	4.42 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)
7.35 (s, 1H, H ₄)	7.17 (s, 1H, H ₄)	3.83 (s, 3H, H ₁₅ , (CH ₃))	3.53 (s, 3H, H _{1,16} , NH, NH ₂)	6.63 (t, 1H, H ₆ , J = 6.9 Hz)	6.84 (s, 2H, H ₁₅ , NH ₂)	7.50-7.64 (m, 3H, H _{6,10,12})	7.4 (s, 1H, H ₄)	7.21 (d, 1H, H ₆ , J = 9 Hz)	5.62 (1H, H ₁ , NH)
7.38 (s, 2H, H ₈ , NH ₂)	7.53-7.67 (m, 4H, H _{7,11,10,12})	4.2 (s, 2H, H ₁₆ , NH ₂)	6.64 (dd, 1H, H ₆ , J = 8.7 Hz; J = 2.1 Hz)	6.80 – 6.85 (m, 3H, H _{4,10,12})	7.32 (d, 1H, H ₆ , J = 8.7 Hz)	7.82 (s, 1H, H ₄)	7.54-7.59 (m, 1H, H ₁₁)	7.38 (s, 1H, H ₄)	7.03 (d, 1H, H ₆ , J = 9.6 Hz)
8.03 (s, 1H, H ₇)	8.10-8.15 (m, 2H, H _{9,13})	5.35 (s, 1H, H ₁ , NH)	6.86 (d, 2H, H _{10,12} , J = 3.6 Hz)	7.11 – 7.13 (m, 1H, H ₁₁)	7.43 (s, 1H, H ₄)	8.29 (d, 1H, H ₇ , J = 7.5 Hz)	7.76 (dd, 1H, H ₇ , J = 7.5 Hz; J = 1.5)	7.55 (d, 1H, H ₇ , J = 7 Hz)	7.39 (s, 1H, H ₄)
8.15 (s, 1H, H ₂)		6.42 (d, 1H, H ₆ , J = 8.4 Hz)	6.88 (s, 1H, H ₄)	7.28 (d, 1H, H ₇ , J = 7.2 Hz)	7.56 (d, 1H, H ₁₁ , J = 7.5 Hz)	8.57 (d, 2H, H _{9,13} , J = 7.5 Hz)	7.86 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.5 Hz, H ₁₂)	7.95 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.2 Hz)	7.55 (d, 1H, H ₇ , J = 5.7 Hz)
8.26 (s, 1H, H ₁ , NH)		7.09 (d, 1H, H ₁₂ , J = 7.5 Hz)	7.41 (c, 1H, H ₇ , J = 2.4 Hz; J = 0.6 Hz)	7.44 – 7.48 (m, 1H, H ₁₃)	7.66-7.74 (m, 2H, H _{7,12})	9.68 (s, 1H, H ₁ , NH)	7.94- 8.00 (m, 1H, H ₁₃)	8.23 (d, 1H, H ₁₁ , J = 9 Hz)	7.76 (d, 2H, H _{9,13} , J = 9 Hz)
		7.21 (s, 1H, H ₄)	7.90 (d, 2H, H _{9,13} , J = 3 Hz)		8.11 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7.5 Hz)		10.27 (1H, H ₁ , NH)	8.33 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7 Hz)	8.09 (d, 2H, H _{10,12} , J = 8.8 Hz)
		7.29 (d, 1H, H ₉ , J = 3 Hz)					10.36 (s, 1H, H ₁₄ , NH ₂)	8.53 (d, 1H, H ₉ , J = 2.4 Hz)	
		7.38 (d, 2H, H ₇ , J = 2.1 Hz)						10.24 (s, 1H, H ₁ , NH)	

Tabla 8.7. Datos de los espectros de RNM ¹³C para los compuestos 5.92-5.98, 5.111-5.113

RMN ¹³ C (75 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})									
COMPUESTO									
5.92	5.93	5.94	5.95	5.96	5.97	5.98	5.111	5.112	5.113
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
98.7 C ₄	97.6 C ₄	55.5 C _{14,15}	56.2 C _{14,15}	98.9 C ₄	101.1 C ₄	105.1 C ₄	105.9 C ₄	99.4 C ₄	108.8 C ₄
113.3 C ₆	115.4 C ₆	99.4 C ₄	96.1 C ₄	104.7 C ₈	115.1 C ₆	112.0 C ₆	115.6 C ₆	115.6 C ₆	115.6 C ₆
19.0 C ₇	116.7 C ₇	11.3 C ₁₂	108.8 C ₆	110.6 C ₆	117.9 C ₉	114.7 C _{10,12}	116.7 C ₇	117.4 C ₇	119.2 C ₇
134.7 C _{7a}	126.2 C _{9,13}	111.7 C ₆	113.7 C _{10,12}	115.7 C ₇	120.0 C ₇	117.0 C ₇	124.3 C ₁₀	120.9 C ₉	124.0 C _{10,12}
137.3 C _{3a}	127.4 C _{13,12}	118.0 C ₉	113.8 C ₈	115.9 C ₁₀	124.7 C ₁₃	117.6 C ₈	127.6 C ₈	123.8 C ₁₁	127.5 C _{9,13}
140.4 C ₂	129.5 C ₁₁	119.2 C ₇	114.4 C ₇	116.8 C ₁₂	125.5 C ₁₁	129.8 C _{9,13}	128.4 C ₁₁	130.2 C ₁₂	131.5 C _{7a}
143.8 C ₅	129.9 C ₈	121.2 C ₁₃	129.0 C _{9,13}	122.1 C ₁₃	128.8 C ₁₂	134.9 C _{7a}	131.5 C ₁₃	130.5 C ₈	134.6 C ₈
	132.2 C _{3a}	129.3 C ₈	123.7 C _{7a}	127.7 C ₁₁	130.9 C ₈	135.1 C _{3a}	132.7 C _{7a}	131.6 C ₁₃	142.5 C _{3a}
	143.2 C _{7a}	132.9 C _{7a}	133.2 C _{3a}	131.0 C _{3a}	134.1 C _{7a}	148.1 C ₅	134.7 C ₁₂	134.6 C _{7a}	143.2 C ₅
	144.7 C ₅	148.8 C _{3a}	146.1 C ₅	138.6 C _{7a}	136.7 C _{3a}	148.9 C ₁₁	135.1 C _{3a}	138.1 C _{3a}	148.0 C ₁₁
	155.9 C ₂	149.8 C ₅	148.0 C ₂	142.2 C ₅	140.4 C ₅	151.1 C ₂	143.2 C ₅	143.2 C ₅	151.1 C ₂
		151.2 C _{10,11}	153.4 C ₁₁	143.6 C ₉	147.7 C ₁₀		147.4 C ₉	145.0 C ₁₀	
		157.1 C ₂		148.0 C ₂	152.6 C ₂		148.9 C ₂	152.3 C ₂	

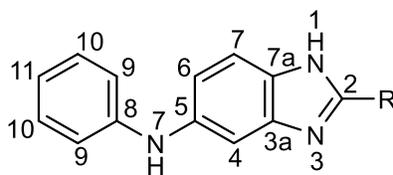


Tabla 8.8. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.36-5.39, 5.59-5.61, 5.99-5.102

IR, Banda asignada (ν, cm ⁻¹)									
COMPUESTO									
5.99	5.59	5.60	5.61	5.36	5.37	5.38	5.100	5.101	5.102
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
3425 (NH)	3316 (NH)	3369 (NH)	3350, 3215 (NH)	3468, 3306 (NH)	3429 (NH)	3335, 3216 (NH)	3287, 3253 (NH)	3376, 3200 (NH)	3382 (NH)
2929 (CH's)	3059 (CH's)	3001, 2933, (CH's, CH ₃)	3071, 2887 (CH's, CH ₃)	3065, 2922, 2852 (CH's)	2900 (CH's)	3105 (CH's)	3109, 3084 (CH's)	3085, 2926, 2865 (CH's)	3100, 3067, 2922, 2852 (CH's)
1631 (CN)	1615 (CN)	1632, 1598 (CN)	1607 (CN)	1660 (CN)	1605 (CN)	1598 (CN)	1593 (CN)	1665 (CN)	1704 (CN)
		1176, 1023 (C-O)							
1523 (C=C)	1514, 1471 (C=C)	1496 (C=C)	1518 (C=C)	159111 (C=C)	1518 (C=C)	1580 (C=C)	1555 (C=C)	1598 (C=C)	1598 (C=C)
							1505, 1336 (NO ₂)	1526, 1348 (NO ₂)	1518, 1344 (NO ₂)

Tabla 8.9. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 8.36-8.39, 8.59-8.61, 8.99-8.102

COMPUESTO									
BAJA RESOLUCIÓN									
5.99	5.59	5.60	5.61	5.36	5.37	5.38	5.100	5.101	5.102
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
m/z 210 (100) [M+1] ⁺	m/z 286 (100) [M+1] ⁺	m/z 346 (100) [M+1] ⁺	m/z 328 (100) [M+1] ⁺	m/z 301 (100) [M+1] ⁺	m/z 301 (100) [M+1] ⁺	m/z 301 (100) [M+1] ⁺	m/z 331 (100) [M+1] ⁺	m/z 331 (100) [M+1] ⁺	m/z 331 (100) [M+1] ⁺
ALTA RESOLUCIÓN									
m/z 210.10258 (100) [M+1] ⁺	m/z 286.1343 (100) [M+1] ⁺	m/z 346.15558 (100) [M+1] ⁺	m/z 328.16880 (100) [M+1] ⁺	m/z 300.13750 (100) [M+1] ⁺	m/z 300.14085 (100) [M+1] ⁺	m/z 300.14182 (100) [M+1] ⁺	m/z 331.12035 (100) [M+1] ⁺	m/z 331.12105 (100) [M+1] ⁺	m/z 331.12026 (100) [M+1] ⁺
C ₁₃ H ₁₂ N ₃	C ₁₉ H ₁₆ N ₃	C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₂	C ₂₁ H ₂₀ N ₄	C ₁₉ H ₁₆ N ₄	C ₁₉ H ₁₆ N ₄	C ₁₉ H ₁₆ N ₄	C ₁₉ H ₁₅ N ₄ O ₂	C ₁₉ H ₁₅ N ₄ O ₂	C ₁₉ H ₁₅ N ₄ O ₂

Tabla 8.10. Datos de los espectros de RNM ¹H para los compuestos 5.36-5.39, 5.59-5.61, 5.99-5.102

RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})									
COMPUESTO									
5.99	5.59	5.60	5.61	5.36	5.37	5.38	5.100	5.101	5.102
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
7.00 -7.10 (m, 4H, H _{6,10,12})	7.31 (t, 1H, H ₆ , J = 7.5 Hz)	3.82 (s, 3H, H ₁₄ , CH ₃)	2.99 (s, 3H, H ₁₄ , CH ₃)	5.79 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	4.62 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	5.24 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	7.00 -7.10 (m, 4H, H _{6,16,16,18})	7.00 - 7.09 (m, 4H, H _{6,16,16,18})	4.81 (s, 1H, H ₁ , NH)
7.40 (t, 2H, H ₁₁ , J = 7.26 Hz)	7.41 (c, 3H, H _{14,16,16} , J = 7.5 Hz; J = 1.2 Hz)	3.86 (s, 3H, H ₁₅ , CH ₃)	3.03 (s, 3H, H ₁₅ , CH ₃)	6.95 – 7.10 (m, 6H, H _{6,10,12,16,18})	6.74 (d, 1H, H ₁₁ , J = 7.26 Hz)	6.70 (d, 2H, H _{10,12} , J = 7.26 Hz)	7.40(t, 2H, H _{17,17} , J = 7.26 Hz)	7.40 (t, 2H, H _{17,17} , J = 7.26 Hz)	6.61 (s, 1H, H ₁₈)
7.48(s, 1H, H ₄)	7.44 (s, 1H, H ₁)	6.75 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.2 Hz)	3.82 (s, 1H, H ₁₆ , NH ₁)	7.28 (t, 1H, H ₁₁ , J = 7.26 Hz)	6.89 (s, 1H, H ₉)	7.00 – 7.10 (m, 4H, H _{6,17,17,19})	7.48 (s, 1H, H ₄)	7.48 (s, 1H, H ₄)	6.69 (d, 1H, H ₆ , J = 9 Hz)
7.53 (d, 1H, H ₇ , J = 7.70 Hz)	7.48 (c, 1H, H ₁₈ , J = 7.8 Hz; J = 2.4 Hz)	6.97 (s, 2H, H _{16,16})	6.88 (d, 2H, H _{10,12} , J = 8.7 Hz)	7.40 (t, 2H, H ₁₈ , J = 7.26 Hz)	7.00– 7.05 (m, 4H, H _{6,17,17,19})	7.40 (t, 2H, H _{18,18} , J = 7.26 Hz)	7.53 (t, 1H, H ₇ , J = 7.70 Hz)	7.53 (d, 1H, H ₇ , J = 7.70 Hz)	6.70 (d, 2H, H _{16,16} , J = 9 Hz)
8.19 (s, 1H, H ₂)	7.55 (c, 2H, H _{17,17} , J = 7.2 Hz)	7.01 (d, 1H, H ₁₈ , J = 7.8 Hz)	7.05 (t, 2H, H ₁₈ , J = 4.5 Hz)	7.48(s, 1H, H ₄)	7.38 – 7.49(m, 4H, H _{4,12,18,18})	7.48 (s, 1H, H ₄)	7.72 (t, 1H, H ₁₁ , J = 7.26 Hz)	7.86 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.26 Hz)	7.40 (d, 2H, H _{17,17} , J = 8.4 Hz)
8.36 (s, 1H, H ₈ , NH)	7.65 (c, 1H, H ₄ , J = 7.8 Hz; J = 4.5 Hz)	7.19 (t, 2H, H _{17,17} , J = 8.1 Hz)	7.14 (d, 1H, H ₆ , J = 7.5 Hz)	7.53 (d, 1H, H ₇ , J = 7.70 Hz)	7.53 (d, 1H, H ₇ , J = 7.70 Hz)	7.53 (d, 1H, H ₇ , J = 7.70 Hz)	7.89 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.26 Hz)	8.30 (d, 1H, H ₁₁ , J = 7.26 Hz)	8.27- 8.37 (m, 6H, H _{4,7,9,10,12,13})
12.36 (s, 1H, H ₁ , NH)	8.08 (dd, 1H, H ₇ , J = 8.7 Hz; J = 1.5 Hz)	7.39 (1H, H ₆ , J = 1.8 Hz)	7.27 (t, 2H, H ₁₉ , J = 7.5 Hz)	7.62 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7.26 Hz)	7.74(d, 1H, H ₁₃ , J = 7.26 Hz)	7.90 (d, 2H, H _{9,13} , J = 7.26 Hz)	7.98 – 8.05 (m, 2H, H _{10,13})	8.36 (s, 1H, H ₁₄ , NH)	8.41 (s, 1H, H ₁₄ , NH)
	8.26 (dd, 1H, H ₁₁ , J = 8.4 Hz; J = 1.2 Hz)	7.43 (d, 1H, H ₄ , J = 9 Hz)	7.37 (d, 1H, H ₇ , J = 8.4 Hz)		8.36 (s, 1H, NH)	8.36 (s, 1H, H ₁₅ , NH)	8.36 (s, 1H, H ₁₄ , NH)	8.66 (s, 1H, H ₉)	
	8.30 (d, 2H, H _{10,12} , J = 2.4 Hz)	7.56 (dd, 1H, H ₇ , J = 8.4 Hz; J = 1.8 Hz)	7.57 (d, 1H, H ₄ , J = 8.7 Hz)		12.56 (s, 1H, H ₁₅ , NH)	12.58 (s, 1H, H ₁ , NH)	12.56 (s, 1H, H ₁ , NH)	8.68 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7.26 Hz)	
	8.32 (d, 2H, H _{9,13} , J = 1.5 Hz)	8.01 (s, 1H, H ₁₃)	7.94 (d, 2H, H _{9,13} , J = 8.4 Hz)					12.56 (s, 1H, H ₁ , NH)	
		9.79 (s, 1H, H ₁ , NH)	8.45 (s, 1H, H ₁ , NH)						

Tabla 8.11. Datos de los espectros de RNM ¹³C para los compuestos 5.36-5.39, 5.59-5.61, 5.99-5.102

RMN ¹³ C (75 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})									
COMPUESTO									
5.99	5.59	5.60	5.61	5.36	5.37	5.38	5.100	5.101	5.102
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
108.5 C ₄	110.0 C ₄	55.9 C ₁₄	21.5 C _{14,15}	109.1 C ₈	110.3 C ₄	110.0 C ₄	111.0 C ₄	111.2 C ₄	110.4 C ₄
111.9 C ₇	116.1 C ₇	56.3 C ₁₅	112.5 C ₄	110.0 C ₄	114.2 C ₉	115.1 C _{10,12}	116.1 C ₇	116.1 C ₇	116.1 C ₇
116.0 C ₆	119.0 C ₆	109.8 C ₄	117.0 C _{10,12}	116.1 C ₇	116.1 C ₇	116.1 C ₇	119.0 C ₆	119.0 C ₆	119.0 C ₆
127.4 C _{10,10}	120.6 C ₁₆	111.2 C ₁₂	122.5 C ₈	116.8 C ₁₀	1117.5 C ₁₃	116.3 C ₈	120.6 C _{16,16}	120.6 C ₁₆	120.6 C _{16,16}
129.4 C ₁₂	121.9 C ₁₈	111.7 C ₉	122.7 C ₇	119.0 C ₆	118.7 C ₁₁	119.0 C ₆	121.9 C ₁₈	121.9 C ₁₈	121.9 C ₁₈
129.6 C _{11,11}	127.5 C _{9,13}	116.1 C ₇	123.0 C ₆	119.2 C ₁₂	119.0 C ₆	120.6 C ₁₇	124.4 C ₁₀	122.8 C ₉	124.4 C _{10,12}
131.4 C _{7a}	129.2 C _{10,12}	118.3 C _{16,16}	125.4 C _{16,16}	120.6 C ₁₇	120.6 C ₁₇	121.9 C ₁₉	126.2 C ₈	123.9 C ₁₁	127.0 C _{9,13}
134.3 C ₅	129.6 C ₁₇	118.3 C ₆	128.4 C ₁₈	121.9 C ₁₉	121.9 C ₁₉	128.3 C _{9,13}	129.6 C _{11,17}	129.6 C ₁₇	129.6 C ₁₇
137.2 C _{3a}	131.1 C ₁₁	119.3 C ₁₈	129.3 C _{9,13}	125.5 C ₁₃	129.6 C ₁₈	129.6 C ₁₈	133.0 C ₁₃	130.1 C ₁₂	134.5 C _{7a}
143.2 C ₂	134.5 C _{7a}	120.8 C ₁₃	129.7 C _{17,17}	129.5 C ₁₁	130.0 C ₁₂	134.5 C _{7a}	134.5 C _{7a}	131.5 C ₈	135.1 C ₈
143.8 C ₉	134.7 C ₈	126.6 C ₈	130.2 C _{7a}	129.6 C ₁₈	130.4 C ₈	135.9 C ₅	135.3 C ₁₂	133.6 C ₁₃	135.9 C ₅
	135.9 C ₅	129.6 C _{17,17}	132.6 C ₅	134.5 C _{7a}	134.5 C _{7a}	139.8 C _{3a}	135.9 C ₅	134.5 C _{7a}	139.8 C _{3a}
	139.8 C _{3a}	129.6 C _{3a}	143.9 C _{3a}	135.9 C ₅	135.9 C ₅	142.4 C ₁₆	139.8 C _{3a}	135.9 C ₅	142.4 C ₁₅
	142.4 C ₁₅	129.9 C ₅	148.1 C ₁₅	139.8 C _{3a}	139.8 C _{3a}	145.6 C ₁₁	142.4 C ₁₅	139.8 C _{3a}	147.9 C ₁₁
	152.9 C ₂	132.6 C _{7a}	152.0 C ₂	142.4 C ₁₆	142.4 C ₁₆	152.9 C ₂	150.1 C ₉	142.4 C ₁₅	152.9 C ₂
		137.1 C ₁₅	152.5 C ₁₁	145.2 C ₉	148.9 C ₁₀		151.8 C ₂	148.4 C ₁₀	
		143.7 C ₁₁		154.9 C ₂	155.9 C ₂			152.9 C ₂	
		156.2 C ₁₀							
		159.3 C ₂							

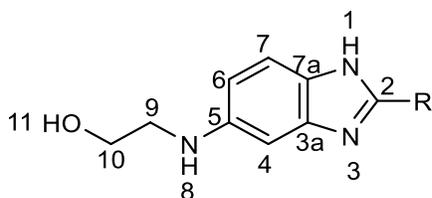


Tabla 8.12. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.103, 5.62-5.64, 5.33-5.35, 5.104-5.106

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})									
COMPUESTO									
5.103	5.62	5.63	5.64	5.33	5.34	5.35	5.104	5.105	5.106
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
3266 (NH)	3244 (NH)	3375 (NH)	3331 (NH)	3479, 3366 (NH)	3252 (NH)	3353 (NH)	3347 (NH)	3358, 3226 (NH)	3269, 3231 (NHAs) 3188 (NHsim)
3168, 2897 (CH's, CH ₂)	3107, 3051, 2922 (CH's, CH ₂)	2933, 2839 (CH's, CH ₃)	3059, 2857 (CH's, CH ₃)	3000, 2920 (CH's, CH ₂)	3108, 2925, (CH's, CH ₂)	3106, 2939, (CH's, CH ₂)	3105, 2922 (CH's, CH ₂)	3085, 2930, 2868 (CH's, CH ₂)	2933, 2877 (CH's, CH ₂)
1665 (CN)	1663 (CN)	1636 (CN)	1640, 1608 (CN)	1634 (CN)	1664 (CN)	1621 (CN)	1701 (CN)	1720 (CN)	1724 (CN)
1561 (C=C)	1513 (C=C)	1510 (C=C)	1506 (C=C)	1606 (C=C)	1516 (C=C)	1596 (C=C)	1595 (C=C)	1635 (C=C)	1634 (C=C)
							1520, 1344 (NO ₂)	1525, 1348 (NO ₂)	1514, 1340 (NO ₂)
1000 (C-O)	1181 (C-O)	1177, 1153 (C-O)	1174, 1110 (C-O)	1160, 1100 (C-O)	1181 (C-O)		1159, 1105 (C-O)	1196, 1099 (C-O)	1192, 1135 (C-O)
1100 (OH)	1107 (OH)	1105 (OH)	1062 (OH)	1092 (OH)	1109 (OH)	1107 (OH)	1067 (OH)	1061 (OH)	1108 (OH)

Tabla 8.13. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.103, 5.62-5.64, 5.33-5.35, 5.104-5.106

COMPUESTO									
BAJA RESOLUCIÓN									
5.103	5.62	5.63	5.64	5.33	5.34	5.35	5.104	5.105	5.106
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
m/z 177 (100) [M+1] ⁺	m/z 254 (100) [M+1] ⁺	m/z 314 (100) [M+1] ⁺	m/z 297 (100) [M+1] ⁺	m/z 269 (100) [M+1] ⁺	m/z 269 (100) [M+1] ⁺	m/z 269 (100) [M+1] ⁺	m/z 299 (100) [M+1] ⁺	m/z 299 (100) [M+1] ⁺	m/z 299 (100) [M+1] ⁺
Datos de EM ARDART (19eV), m/z (%) [Asignación]									
m/z 177.09021 (100) [M+1] ⁺	m/z 254.12820 (100) [M+1] ⁺	m/z 314.14264 (100) [M+1] ⁺	m/z 297.17161 (100) [M+1] ⁺	m/z 269.13241 (100) [M+1] ⁺	m/z 269.13577 (100) [M+1] ⁺	m/z 269.13374 (100) [M+1] ⁺	m/z 299.11361 (100) [M+1] ⁺	m/z 299.11423 (100) [M+1] ⁺	m/z 299.11472 (100) [M+1] ⁺
C ₉ H ₁₁ N ₃ O	C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	C ₇ H ₂₁ N ₄ O	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	C ₁₅ H ₁₅ N ₄ O ₃	C ₁₅ H ₁₅ N ₄ O ₃	C ₁₅ H ₁₅ N ₄ O ₃

Tabla 8.14. Datos de los espectros de RNM ¹H para los compuestos 5.103, 5.62-5.64, 5.33-5.35, 5.104-5.106

RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})									
COMPUESTO									
5.103	5.62	5.63	5.64	5.33	5.34	5.35	5.104	5.105	5.106
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
3.23 (c, 2H, H ₉ , J = 5.4 Hz)	3.55 (c, 2H, H ₁₅ , J = 1.37 Hz)	3.11 (t, 2H, H ₁₇ , J = 6 Hz)	2.80 (s, 1H, H ₁₉ , OH)	2.83 (s, 1H, H ₁₈ , OH)	3.35 (s, 1H, H ₁₈ , OH)	3.12 (c, 2H, H ₁₆ , J = 5.7 Hz)	3.55 (c, 2H, H ₁₅ , J = 1.37 Hz)	2.60 (s, 1H, H ₁₇ OH)	2.83 (s, 1H, H ₁₇ OH)
3.42 (c, 2H, H ₁₀ , J = 5.4 Hz)	3.67 (c, 2H, H ₁₆ , J = 1.37 Hz)	3.22 (s, 1H, H ₁₉ , OH)	3.126 (t, 2H, H ₁₇ , J = 5.7 Hz)	3.25 (t, 2H, H ₁₇ , J = 5.7 Hz)	3.25 (t, 2H, H ₁₇ , J = 5.9 Hz)	3.27 (s, 1H, H ₁₈ , OH)	3.67 (c, 2H, H ₁₆ , J = 1.37 Hz)	3.14 (s, 2H, H ₁₅ , J = 5.7 Hz)	3.28 (c, 2H, H ₁₅ , J = 6.6 Hz)
3.56 (d, 1H, H ₁₁ OH)	4.92 (s, 1H, H ₁₇ , OH)	3.60 (t, 2H, H ₁₈ , J = 6 Hz)	3.61 (t, 2H, H ₁₈ , J = 5.7 Hz)	3.42 (c, 2H, H ₁₆ , J = 6.9 Hz)	3.42 (c, 2H, H ₁₆ , J = 5.9 Hz)	3.56 (d, 2H, H ₁₇ , J = 4.5 Hz)	4.92 (s, 1H, H ₁₇ , OH)	3.62 (s, 2H, H ₁₆ , J = 5.7 Hz)	3.75 (s, 2H, H ₁₆ , J = 6.6 Hz)
3.73 (s, 1H, H ₈ NH)	6.53 (d, 1H, H ₆ , J = 7.26 Hz)	3.809 (s, 3H, H ₁₄ , CH ₃)	5.87 (s, 2H, H _{1,16} , NH)	3.61 (s, 2H, H ₁₄ , NH)	4.41 (s, 2H, H ₁₄ , NH)	3.84 (s, 1H, H ₁₅ NH)	6.53 (d, 1H, H ₆ , J = 7.26 Hz)	4.72 (s, 2H, H _{1,14} , NH)	4.68 (s, 1H, H ₁₄ , NH)
4.69 (s, 1H, H ₁ , NH)	6.97 (s, 1H, H ₄)	3.85 (s, 3H, H ₁₅ , CH ₃)	6.65 (s, 1H, H ₆)	3.96 (s, 1H, H ₁₅ , NH)	4.85 (s, 1H, H ₁₅ , NH)	4.82 (s, 2H, H ₁₄ , H ₂)	6.97 (s, 1H, H ₄)	6.63-6.67 (m, 2H, H _{4,6})	5.23 (s, 1H, H ₁ , NH)
7.38 (d, 1H, H ₆ , J = 9 Hz)	7.44-7.53 (m, 4H, H _{7,10,11,12})	5.68 (s, 1H, H ₁₆ , NH)	6.67 (s, 1H, H ₄)	6.76 (d, 1H, H ₁₀ , J = 5.7 Hz)	6.63 (d, 1H, H ₆ , J = 7 Hz)	6.62 (d, 1H, H ₅ , J = 8.4 Hz)	7.47-7.53 (d, 1H, H ₇ , J = 7.70 Hz)	7.38 (d, 1H, H ₇ , J = 8.4 Hz)	7.12 (d, 1H, H ₆ , J = 8.1 Hz)
7.81 (d, 1H, H ₄ , J = 9 Hz)	8.35 (d, 2H, H _{9,13} , J = 9.26 Hz)	6.57 (d, 1H, H ₆ , J = 8.7 Hz; J = 2.1 Hz)	6.80 (d, 2H, H _{10,12} , J = 8.7 Hz)	6.91 (d, 1H, H ₇ , J = 8.1 Hz)	7.32 (d, 1H, H ₁₁ , J = 9 Hz)	7.69 (c, 1H, H ₆ , J = 9.6 Hz)	7.89 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.26 Hz)	7.77 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.8 Hz)	7.24 (s, 1H, H ₇)
8.60 (d, 1H, H ₇ , J = 1.8 Hz)	9.53 (s, 1H, H ₁₄ , NH)	6.60 (s, 1H, H ₄)	7.33 (d, 1H, H ₇ , J = 9 Hz)	6.97 (d, 1H, H ₁₂ , J = 8.4 Hz)	6.76 (d, 1H, H ₉ , J = 2.7 Hz)	8.13 (s, 2H, H _{10,12})	7.98 - 8.05 (m, 2H, H _{10,13})	8.22 (d, 1H, H ₁₁ , J = 7.8 Hz)	7.41 (s, 1H, H ₄)
8.88 (d, 1H, H ₂ , J = 1.8 Hz)	12.56 (s, 1H, H ₁ , NH)	7.07 (d, 1H, H ₁₂ , J = 8.7 Hz)	7.91 (d, 2H, H _{9,13} , J = 8.7 Hz)	7.17 (d, 1H, H ₄ , J = 2.7 Hz)	7.10 (s, 1H, H ₄)	8.19 (d, 1H, H ₄ , J = 3.2 Hz)	9.53 (s, 1H, H ₁₄ , NH)	8.48 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7.8 Hz)	7.53 - 7.69 (m, 4H, H _{9,10,12,13})
		7.28 (d, 1H, H ₉ , J = 8.4 Hz)		7.21 (t, 1H, H ₁₁ , J = 6.9 Hz)	7.31 (d, 1H, H ₁₂ , J = 9 Hz)	8.37 (s, 2H, H _{9,13})	12.56 (s, 1H, H ₁ , NH)	8.89 (s, 1H, H ₉)	
		7.61 (dd, 1H, H ₇ , J = 8.1 Hz; J = 8.1 Hz)		7.33 (d, 1H, H ₁₃ , J = 9.3 Hz)	7.51 (d, 1H, H ₇ , J = 8.1 Hz)	9.56 (s, 1H, H ₁ NH)			
		7.67 (d, 1H, H ₁₃ , J = 1.8 Hz)		7.72 (d, 1H, H ₇ , J = 9.3 Hz)	7.71 (d, 1H, H ₁₃ , J = 9 Hz)				
		9.89 (s, 1H, H ₁ , NH)		9.80 (s, 1H, H ₁ , NH)	9.80 (s, 1H, H ₁ , NH)				

Tabla 8.15. Datos de los espectros de RNM ¹³C para los compuestos 5.103, 5.62-5.64, 5.33-5.35, 5.104-5.106

RMN ¹³ C (75 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})									
COMPUESTO									
5.103	5.62	5.63	5.64	5.33	5.34	5.35	5.104	5.105	5.106
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-DimetoxiC ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
46.0 C ₉	45.5 C ₁₅	46.7 C ₁₇	42.2 C _{14,15}	40.8 C ₁₆	46.5 C ₁₅	46.4 C ₁₅	46.1 C ₁₅	46.0 C ₁₅	45.9 C ₁₅
60.1 C ₁₀	59.5 C ₁₆	55.9 C ₁₄	46.3 C ₁₇	60.4 C ₁₇	61.1 C ₁₆	62.0 C ₁₆	61.5 C ₁₆	61.3 C ₁₆	59.2 C ₁₆
109.6 C ₄	113.3 C ₄	56.1 C ₁₅	59.5 C ₁₈	91.1 C ₄	101.4 C ₄	102.9 C ₄	101.9 C ₄	103.0 C ₄	100.3 C ₄
113.1 C ₆	124.2 C ₆	60.0 C ₁₈	93.2 C ₄	101.3 C ₈	114.2 C ₉	115.1 C _{10,12}	115.2 C ₆	115.6 C ₆	107.1 C ₆
118.3 C ₇	124.4 C ₇	104.1 C ₄	111.8 C _{10,12}	112.8 C ₆	115.6 C ₆	114.8 C ₆	116.3 C ₇	116.0 C ₇	108.6 C ₇
129.0 C _{7a}	124.6 C _{9,13}	109.9 C ₁₂	113.9 C ₈	113.7 C ₇	116.0 C ₇	116.5 C ₇	124.4 C ₁₀	122.8 C ₉	115.2 C _{10,12}
136.8 C _{3a}	127.2 C _{10,12}	110.7 C ₉	114.9 C ₇	116.8 C ₁₀	117.5 C ₁₃	116.3 C ₈	126.3 C ₈	123.9 C ₁₁	127.7 C _{9,13}
139.8 C ₅	128.9 C ₁₁	112.2 C ₆	127.5 C _{9,13}	121.5 C ₁₂	118.7 C ₁₁	128.3 C _{9,13}	129.6 C ₁₁	130.1 C ₁₂	131.3 C _{7a}
143.2 C ₂	130.4 C _{7a}	112.4 C ₇	128.7 C _{7a}	124.7 C ₁₃	130.0 C ₁₂	133.4 C _{7a}	133.0 C ₁₃	131.5 C ₈	136.9 C ₈
	131.0 C ₈	119.9 C ₁₃	136.3 C ₅	130.3 C ₁₁	130.4 C ₈	137.9 C ₅	133.4 C _{7a}	133.4 C _{7a}	139.0 C ₅
	140.4 C ₅	122.4 C ₈	146.2 C _{3a}	134.6 C _{7a}	133.4 C _{7a}	139.7 C _{3a}	135.3 C ₁₂	133.6 C ₁₃	145.8 C _{3a}
	149.6 C _{3a}	128.3 C _{7a}	148.7 C ₂	134.7 C ₅	137.9 C ₅	145.6 C ₁₁	137.9 C ₅	137.9 C ₅	150.0 C ₁₁
	151.0 C ₂	140.2 C ₅	151.5 C ₆	144.6 C _{3a}	139.7 C _{3a}	152.9 C ₂	139.0 C _{3a}	139.7 C _{3a}	153.2 C ₂
		142.9 C _{3a}		153.5 C ₉	148.9 C ₁₀		150.1 C ₉	148.4 C ₁₀	
		149.2 C ₁₁		154.2 C ₂	155.9 C ₂		151.8 C ₂	152.9 C ₂	
		149.4 C ₁₀							
		151.5 C ₂							

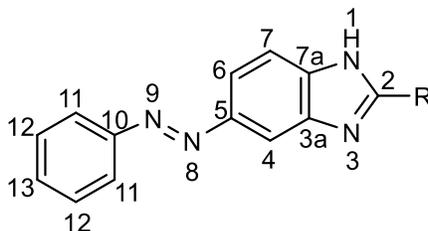


Tabla 8.16. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.30-5.32, 5.62-5.64, 5.107-5.110

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})									
COMPUESTO									
5.107	5.65	5.66	5.67	5.30	5.31	5.32	5.108	5.109	5.110
R = H	R = C_6H_5	R = 3,4-Dimetoxi C_6H_4	R = 4- $(\text{N}(\text{CH}_3))\text{C}_6\text{H}_5$	R = 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$
3404, 3281 (NH)	3335 (NH)	3353 (NH)	3465 (NH)	3458, 3328 (NH)	3428, 3338 (NH)	3350, 3221 (NH)	3457, 3333 (NH)	3455, 3331, (NH)	3465, 3343 (NH)
3165 (CH's)	3062, 3198 (CH's)	3000, 2938, (CH's, CH_3)	3060, (CH's) 2850, (CH_3)	3186 (CH's)	2918, 2845 (CH's)	2900 (CH's)	3176, 3060 (CH's)	3135, 3056, 3093 (CH's)	3140, 3021 (CH's)
1687, 1635 (CN)	1639, 1629 (CN)	1636 (CN)	1607 (CN)	1635 (CN)	1630 (CN)	1606 (CN)	1626 (CN)	1626 (CN)	1629 (CN)
							1567, 1343 (NO_2)	1567, 1443 (NO_2)	1565, 1385 (NO_2)
1544, 1406 (N=N)	1495 (N=N)	1461, 1436 (N=N)	1501, 1428 (N=N)	1510, 1455 (N=N)	1505, 1494 (N=N)	1505, 1478 (N=N)	1519, 1497 (N=N)	1508, 1456 (N=N)	1508, 1457 (N=N)
1482 (C=C)	1400 (C=C)	1496 (C=C)	1364 (C=C)	1340 (C=C)	1381 (C=C)	1368 (C=C)	1457 (C=C)	1567 (C=C)	1565 (C=C)

Tabla 8.17. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.30-5.32, 5.62-5.64, 5.107-5.110

COMPUESTO									
BAJA RESOLUCIÓN									
5.107	5.65	5.66	5.67	5.30	5.31	5.32	5.108	5.109	5.110
R = H	R = C_6H_5	R = 3,4-Dimetoxi C_6H_4	R = 4- $(\text{N}(\text{CH}_3))\text{C}_6\text{H}_5$	R = 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$
m/z 223 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 298 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 358 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 342 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 313 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 313 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 313 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 344 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 344 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 344 (100) $[\text{M}+1]^+$
Datos de EM ARDART (19eV), m/z (%) [Asignación]									
m/z 223.9695	m/z 298.12185	m/z 358.14298	m/z 342.17186	m/z 313.13590	m/z 313.13275	m/z 313.13610	m/z 343.13882	m/z 343.10692	m/z 343.11028
99	100	101	102	112	113	114	103	104	105

Tabla 8.18. Datos de los espectros de RMN ¹H para los compuestos 5.30-5.32, 5.62-5.64, 5.107-5.110

RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})									
COMPUESTO									
5.107	5.65	5.66	5.67	5.30	5.31	5.32	5.108	5.109	5.110
R = H	R = C ₆ H ₅	R = 3,4-Dimetoxi-C ₆ H ₄	R = 4-(N(CH ₃))C ₆ H ₅	R = 2-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NH ₂ C ₆ H ₅	R = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 3-NO ₂ C ₆ H ₅	R = 4-NO ₂ C ₆ H ₅
4.38 (s, 1H, H ₁ , NH)	7.32 (t, 1H, H ₁₇ , J = 7.26 Hz)	3.83 (s, 3H, H ₁₅)	3.00 (s, 6H, H _{14,15} 2(CH ₃))	3.80 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	4.62 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	5.24 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	7.32 (t, 1H, H ₁₇ , J = 7.5 Hz)	7.32 (t, 1H, H ₁₇ , J = 7.5 Hz)	7.32 (t, 1H, H ₁₇ , J = 7.8 Hz)
7.61 – 7.70 (m, 1H, H ₁₁)	7.48 – 7.62 (m, 6H, H _{7,10,11,12,16,16})	3.92 (s, 3H, H ₁₄)	6.83 (d, 2H, H _{10,12} , J = 8.4 Hz)	7.63 (s, 1H, H ₁ , NH)	6.74 (d, 1H, H ₁₁ , J = 7.5 Hz)	6.70 (d, 2H, H _{10,12} , J = 8.0 Hz)	7.50 – 7.62 (m, 3H, H _{7,16,16})	7.53– 7.64 (m, 3H, H _{7,16,16})	7.52–7.65 (m, 3H, H _{7,16,16})
7.77 (d, 1H, H _{10,10} , J=9 Hz)	7.84 – 7.98 (m, 4H, H _{3,5,15,15})	7.00 (d, 1H, H ₁₂ , J=7.3 Hz)	7.06 (t, 1H, H ₅ , J = 7.8 Hz)	7.66 (s, 1H, H ₁₂)	6.89 (s, 1H, H ₉)	7.32(t, 1H, H ₁₈ , J=7.5 Hz)	7.72 (dd, 1H, H ₁₁ , J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz)	7.84 – 7.98 (m, 5H, H _{4,6,12,15,15})	7.85–7.98 (m, 4H, H _{4,6,15,15})
8.06 (s, 1H, H ₄)	8.35 (d, 2H, H _{9,13} , J = 7.26 Hz)	7.29 (s, 1H, H ₉)	7.11 (t, 1H, H ₁₉ , J = 9 Hz)	7.69 (dd, 2H, H _{17,17} , J = 7.8 Hz; J=1.2 Hz)	7.32 (t, 1H, H ₁₈ , J = 7.5 Hz)	7.54 – 7.64(m, 3H, H _{7,17,17})	7.85 – 7.95 (m, 7H, H _{4,6,10,12,13,15,15})	8.30 (d, 1H, H ₁₁ , J = 7.5 Hz)	8.05 (d, 2H, H _{9,13} , J = 7.8 Hz)
8.11 (dd, 2H, H _{9,9} , J=8.7 Hz; J=2.4 Hz)	12.58 (s, 1H, H ₁ , NH)	7.32 (t, 1H, H ₁₉ , J=7.3 Hz)	7.13 (d, 1H, H ₆ , J = 9 Hz)	7.80 (dt, 2H, H _{16,16} , J =7.5 Hz; J=0.9 Hz)	7.4 (t, 1H, H ₁₂ , J = 7.5 Hz)	7.83 – 7.98 (m 6H, H _{3,6,9,13,16,16})	12.00 (s, 1H, H ₁ , NH)	8.67 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7.5 Hz)	8.27 (d, 2H, H _{10,12} , J = 7.8 Hz)
8.26 (d, 1H, H ₇ , J =8.1 Hz)		7.56 (d, 2H, H _{18,18} , J = 7.3 Hz)	7.37 (s, 1H, H ₄)	7.932 (d, 1H, H ₁₀ , J =8.1 Hz)	7.40 – 7.64 (m, 4H, H _{7,12,17,17})	12.56 (s, 1H, H ₁ , NH)		12.00 (s, 1H, H ₁ , NH)	12.00 (s, 1H, H ₁ , NH)
8.52 (d, 1H, H ₆ , J = 3.4 Hz)		7.60 (d, 1H, H ₇ , J = 7.60 Hz)	7.44 - 7.57 (m, 3H, H _{7,17,17})	7.935 (d, 1H, H ₁₁ , J = 8.1 Hz)	7.74 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7.5 Hz)				
8.54 (s, 1H, H ₂)		7.76 (d, 1H, H ₁₃ , J=7.3 Hz)	7.80 (d, 2H, H _{9,13} , J = 6.6 Hz)	7.99 (d, 1H, H ₁₈ , J =8.7 Hz; J= 2.1 Hz)	7.84 - 7.98 (m, 4H, H _{4,6,16,16})				
		7.86 (d, 1H, H ₆ , J = 7.70 Hz)	8.02 (t, 2H, H _{18,18} , J = 6.9 Hz)	8.00 (d, 1H, H ₇ , J = 8.0 Hz)	12.56 (s, 1H, H ₁ , NH)				
		7.91 (d, 2H, H _{16,16} , J = 7.3Hz)	8.94 (s, 1H,H ₁ NH)	8.124 (d, 1H, H ₁₃ , J = 7.8 Hz; J=2.4 Hz)					
		7.95 (s, 1H, H ₄)		8.128 (d, 1H, H ₆ , J = 7.8 Hz; J=2.4 Hz)					
				8.42 (d, 1H, H ₄ , J = 2.1 Hz)					

Tabla 8.19. Datos de los espectros de RNM ^{13}C para los compuestos 5.30-5.32, 5.62-5.64, 5.107-5.110

RNM ^{13}C (75 MHz; δ ppm, DMSO_d6)									
COMPUESTO									
5.107	5.65	5.66	5.67	5.30	5.31	5.32	5.108	5.109	5.110
R = H	R = C_6H_5	R = 3,4-Dimetoxi- C_6H_4	R = 4-($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) C_6H_5	R = 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	R = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$
113.23 C ₄	109.7 C ₄	56.1 C _{14,15}	63.4 C _{14,15}	113.3 C ₈	110.5 C ₃	110.9 C ₃	109.5 C ₄	110.7 C ₄	111.0 C ₄
115.4 C ₇	112.6 C ₇	110.5 C ₄	104.0 C ₄	115.7 C ₄	114.2 C ₉	115.1 C _{10,12}	111.5 C ₇	115.5 C ₇	115.9 C ₇
117.9 C ₆	114.5 C ₆	111.0 C ₁₂	112.3 C _{10,12}	116.7 C ₇	115.5 C ₇	116.0 C ₇	117.7 C ₆	118.4 C ₆	117.7 C ₆
112.5 C _{9,9}	115.3 C ₁₇	112.3 C ₉	114.1 C ₇	124.3 C ₁₀	117.5 C ₁₃	116.3 C ₈	123.0 C _{15,15}	122.8 C ₉	123.0 C _{15,15}
125.4 C _{10,10}	125.4 C _{15,15}	115.5 C ₇	117.6 C ₈	125.3 C ₆	117.7 C ₆	117.7 C ₆	124.4 C ₁₀	123.0 C _{15,15}	124.4 C _{10,12}
129.5 C ₁₁	127.4 C _{9,13}	117.7 C ₆	122.3 C ₆	126.5 C ₁₂	118.7 C ₁₁	123.0 C _{16,16}	126.2 C ₈	123.9 C ₁₁	127.0 C _{9,13}
129.9 C _{7a}	128.3 C _{16,16}	122.6 C ₁₃	125.5 C ₁₇	129.4 C ₁₃	123.0 C _{16,16}	128.3 C _{9,13}	129.5 C _{16,16}	128.9 C _{16,16}	129.0 C _{16,16}
132.6 C _{3a}	128.5 C ₁₁	123.0 C _{17,17}	127.9 C _{9,13}	129.7 C ₁₁	129.0 C _{17,17}	129.0 C _{17,17}	129.6 C ₁₁	130.1 C ₁₂	130.9 C ₁₇
139.2 C ₂	129.8 C _{10,12}	123.9 C ₈	128.0 C ₁₈	130.7 C ₁₈	130.0 C ₁₂	130.5 C ₁₈	130.9 C ₁₇	131.0 C ₁₇	135.1 C ₈
142.3 C ₅	134.2 C ₈	129.0 C ₁₈	129.7 C ₁₉	131.5 C _{16,16}	130.4 C ₈	130.2 C _{3a}	133.0 C ₁₃	131.5 C ₈	139.2 C _{3a}
142.9 C ₈	138.5 C _{3a}	130.9 C ₁₉	135.7 C _{3a}	132.6 C _{17,17}	130.9 C ₁₈	143.9 C _{7a}	135.3 C ₁₂	133.6 C ₁₃	143.9 C _{7a}
	142.9 C _{7a}	139.2 C _{3a}	144.5 C _{7a}	141.5 C _{3a}	139.2 C _{3a}	145.6 C ₁₁	139.2 C _{3a}	139.2 C _{3a}	146.9 C ₅
	146.5 C ₅	143.9 C _{7a}	145.3 C ₅	142.9 C _{7a}	143.9 C _{7a}	146.9 C ₅	143.9 C _{7a}	144.0 C _{7a}	147.9 C ₁₁
	153.8 C ₁₄	146.9 C ₅	151.6 C ₁₆	147.8 C ₁₀	146.9 C ₅	152.7 C ₁₅	146.9 C ₅	146.9 C ₅	151.7 C ₁₄
	154.4 C ₂	149.8 C ₁₁	153.7 C ₂	149.6 C ₅	148.9 C ₁₀	152.9 C ₂	150.1 C ₉	148.4 C ₁₀	152.9 C ₂
		150.3 C ₁₀	154.2 C ₁₁	156.4 C ₁₅	152.7 C ₁₅		151.8 C ₂	152.7 C ₁₄	
		152.7 C ₂		157.0 C ₂	155.9 C ₂		153.00 C ₁₄	153.9 C ₂	
		152.9 C ₁₆							

8.9. CONCLUSIONES

En la síntesis de benzimidazoles, los rendimientos obtenidos muestran dependencia al tiempo de exposición, aunque no se observó un patrón general obvio acerca de cómo las diferentes fuentes de energía y los efectos electrónicos de los reactivos impactan en el rendimiento global y la tasa de reacción en la síntesis de benzimidazoles, encontramos que las reacciones asistidas por IR-US y MW mejoraron sobre todo tales parámetros con respecto al calentamiento térmico convencional, por lo que el uso de energía térmica representa un enfoque inconveniente en términos de consumo de energía, costos de operación y rendimientos.

8.10. REFERENCIAS

- 1.- Wright, J. B., *Chem. Rev.*, **1951**, 48, 397-541
- 2.- Joules, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 5° Ed. John Wiley & Sons Publications, United Kingdom, 2010
- 3.- Katritzky, A. R., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3° Edition, Elsevier Ltd., The Netherlands, 2010. P. 490

- 4.- Rodríguez, M.; Benhamu, B.; Morcillo, M. J.; Tejada, D. I.; Orensaz, L.; Alfaro M. J.; Martín, M. I., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 5020-5028
- 5 Roth, T.; Marningstar, M. L.; Boyer, P. L.; Hughes, S. H.; Buckheit R. W.; Michejda, C. J., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4199-4207
- 6.- Satz, A. L.; Bruice, T. C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 3261-3266
- 7.- Desai, J. V.; Chavan, S.; Chaudhari, N.; Sunila, T., *Int. J. Pharm. Technol.*, **2013**, *5*, 2477-2494
- 8.- Göker, H.; Kus, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanlar, N., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2589-2596
- 9.- Weidner-Wells, M. A.; Ohemeng, K.A.; Nguyen, V. N.; Fraga-Spano, S.; Macielag, M. J.; Werblood, H. M.; Foleno, B. D.; Webb, G. C.; Austen, J.; Kane, J., *J. Het. Chem.* **2001**, *38*, 979-980
- 10.- Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W; Timmis, G. M., *J. Het. Chem.*, **1965**, *2*, 453-455
- 11.- Shriner, R. L.; Land, A. H., *J. Org. Chem.*, **1941**, *6*, 888 – 894
- 12.- Oren I; Temiz O.; Yalcin I.; Sener E.; Altanlar N., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1999**, *7*, 153-160
- 13.- Kumar, S.; Kansal, V.; Bhaduri, A., *Indian J. Chem.*, **1991**, *20B*, 254-261
- 14.- Pranjal, Gogoi; Konwar, Dilip., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 79-82
- 15.- Neuse, E. W.; Loonat, M. S., *Macromolecules*, **1983**, *16*, 128-136
- 16.- Biswanath, D.; Holla, H.; Srinivas, Yallamalla., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 61-64
- 17.- López-Rodríguez, M. L.; Benhamu, B.; Ayala, D.; Rominguera, J. L.; Murcia, M.; Ramos, J. A.; Viso, A., *Tetrahedron.*, **2000**, *56*, 3245-3253
- 18.- Yamamoto, T.; Kurata, Y., *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 86-91
- 19.- White, A.W.; Almassy, R.; Calvert, A. H.; Curtin, N. J.; Griffin, R. J.; Hostomsky, Z.; Maegley, K.; Newell, D. R.; Srinivasan, S.; Golding, B.T., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2797-2804
- 20.- Denny, W. A.; Rewcastle, G.W.; Baguley, B. C., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 814-819
- 21.- Dang, Q.; Brown, B. S.; Erion, M. D., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6559-6562
- 22.- Ogretir, Cemil; Kaniskan, N., *Turkey J. Chem.* **1992**, *16*, 189-196
- 23.- Getdsen, G. S.; Elander N.; Stone-Elander S. A., *Chem. Eur. J.*, **2002**, 2255-2260
- 24.- Fredriksson, A; Stone-Elander, S., *J. Label Compd. Radiopharm.*, **2002**, *45*, 529-538
- 25.- Yu, J.; Xia, Y.; Lu, M., *App. Organomet. Chem.*, **2014**, *28*, 764-767
- 26.- Kim, J.; Lee, H.; Lee, B. M.; Kim, B. H., *Tetrahedron.*, **2011**, *67*, 8027-8033
- 27.- Zinner, S. H.; *Exp. Rev. Anti-Infective Ther.*, **2005**, *3*, 907-913
- 28.- Guru, N.; Srivastava, S. D., *J. Sci. Ind. Res.*, **2001**, *60*, 601-605
- 29.- Desai, K. G.; Desai, K. R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8271-8279

- 30.- Sharma, S.; Gangal, S.; Rauf, A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 1751-1757
- 31.- Anichina, K. K.; Vuchev, D. I.; Mavrova, A.T., *Probl. Infect. Parasit. Dis.*, **2006**, *34*, 19-26
- 32.- Mavrova, A.; Anichina, K. K.; Vuchev, D. I.; Denkova, P. S.; Kondeva, M. S.; Micheva, M. K., *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 1412-1420
- 33.- Gaur, N. M.; Patil, S. V.; Mourya, V. K.; *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *9*, 227-230
- 34.- Sondhi, S. M.; Rajvanshi, S.; Johar, M.; Bharti, N.; Azam, A.; Singh, A.K., *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 835-843
- 35.- Labanauskas, L.; Brukstus, A.; Udrenaitė, E.; Gaidelis, P.; Bucinskaite, V.; Dauksas, V.; *Chemija.*, **2000**, *11*, 211-216
- 36.- Puratchikody, A.; Sivajothi, V.; Jaswanth, A.; Ruckmani, K.; Nallu, M., *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *11*, 241-242
- 37.- Leonard, J. T.; Rajesh, O. S.; Jeyaseeli, L.; Muruges, K.; Sivakumar, R.; Gunasekaran, V., *Asian J. Chem.*, **2007**, *19*, 116-120
- 38.- Srinivasulu, G.; Reddy, P.; Hegde, P.; Chakrabart, R., *Heterocycl. Commun.*, **2005**, *11*, 23-28
- 39.- Shafik, R. M.; El-Din, S.; Eshba, N. H.; El-Hawash, S. A.; Abdel-Aty, A. S.; Ashour, H. M., *Pharmazie.*, **2004**, *59*, 899-905
- 40.- Andrzejewska, M.; Yopez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R.; Tapia, A.; Vilpo, J.; Kazimierczuk, Z., *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 973-978
- 41.- Thimmegowda, N.; Nanjunda S.; Kumar, A.; Kumar, S. Y.; Chandrappa, S; Rangappa, K. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 432-435
- 42.- Pandey, J.; Tiwari, V. K.; Verma, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Gaikwad, A. N.; Tripathi, R. P., *Eur. J. Chem.*, **2009**, *44*, 3350-3355
- 43.- Gill, C.; Jadhav, G.; Shaikh, M.; Kale, R.; Ghawalkar, A.; Nagargoje, D.; Shiradkar, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6244-6247
- 44.- Barreca, M. L.; Chimirri, A.; Clercq, E. D.; Monforte, A.; Monforte, P.; Rao, A.; Zappala, M., *Il Farmaco.*, **2003**, *58*, 259-263
- 45.- Xu, Y. S.; Zeng, C. C.; Jiao, Z. G.; Hu, L. M.; Zhong, R., *Molecules.*, **2009**, *14*, 868-883
- 46.- Santosh, E. P. C.; Pandeya, S. N.; Pathak, A. K., *Int. J. Res. in Ayurveda & Pharm.*, **2011**, *2*, 1726-1737.
- 47.- Wagner, E. C.; Millett, W. H., *Org. Synth.*, **1939**, *19*, 1218-1220
- 48.- Du, L. H.; Wang, Y. G., *Synthesis.*, **2007**, *3*, 675-678
- 49.- Navarrete, G.; Moreno, H.; Estrado, S.; Torres, M.; Leon, I.; Tlahuext, H.; Muñoz, O., *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 2815-2825
- 50.- Liu, W. Q.; Megale, V.; Borriello, L.; Leforban, B.; Montes, M.; Goldwaser, E.; Gresh, N.; Piquemal, J. P.; Hadj-Slimane, R.; Hermine, O.; Garbay, C.; Raynaud, F.; Lepelletier, Y.; Demange, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 4254 – 4259
- 51.- Muhammad, K.; Shadia A. G.; Fatma, A. F.; Ragab, Hoda I. E. D., *Res. Chem. Intermed.*, **2013**, *39*, 2917–2923
- 52.- Castellano, B., *J. Het. Chem.*, **1990**, *27*, 1177–1180
- 53.- Navneet, K.; Pratima. S.; Aastha P., *Int. J. Chem. Pharm. Sci.*, **2013**, *4*, 557-562

- 54.-Sahu, D. P.; Ponnala, S., *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 2189- 2191
- 55.- López, P.; Avendaño, C.; Menéndez. J. C., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5678-5682
- 56.- Radhika, H. D.; Suvarna, G. K.; Muhammad M., *J. Comp. Meths. Mol. Des.*, **2012**, *2*, 149-157
- 57.- Nannapaneni, D. T.; Gupta, V.S.S.S.; Reddy, M. I.; Sarva, R., *Chem. J. Pharm.*, **2010**, *2*, 273-279
- 58.- Marl, L.; Shirley, C. L. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 950-969
- 59.- Sravanthi, M.; Nagaraju, N.; Manikanta, K.; Mogalabi, Sk.; Chinna, E.; Dipankar, B., *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 3832-3836
- 60.- Kuznetsov, V. A.; Garabadzhiu, A. V.; Ginzburg, O. F., *Zhurnal Organicheskoi Khimii.*, **1987**, *23*, 637-642

9.1. ALTA DILUCIÓN

La técnica de alta dilución fue aplicada por primera vez por Ruggli en 1912¹ en Estrasburgo, Francia, en la formación de amidas cíclicas. Posteriormente, la técnica fue ampliamente utilizada por Ziegler² y Luttringhaus. La técnica de alta dilución se utiliza comúnmente para la síntesis de macrociclos.

El diseño de fármacos basados en los macrociclos representa un área potencial para el descubrimiento de nuevas moléculas con potencial aplicación biológica.³⁻⁵ Consecuentemente, existe un considerable interés en desarrollar metodologías para la construcción eficiente de estas estructuras macrocíclicas.⁶ Las macrociclizaciones son típicamente llevadas a cabo en altas diluciones (*ca.* 1 mM) o muy altas diluciones (*<ca.* 1 mM) con el fin de disminuir el porcentaje de las reacciones intermoleculares.⁷ Esta estrategia, en algunas ocasiones es doblemente ineficiente y poco práctica en la obtención de nuevos fármacos, donde los tiempos de reacción son muy lentos y se requiere una gran cantidad de disolventes que son inaceptables por costo, capacidad, y perspectivas de la Química Verde.⁸

El método de alta dilución consiste en mezclar pequeñas cantidades de los reactantes en gran volumen de disolvente con una velocidad de adición (generalmente es muy lenta) y temperatura controlada. La reacción inicia con ambos reactantes diluidos en un gran volumen de forma separada, de forma que uno de ellos es adicionado lentamente favoreciendo la formación del compuesto macrocíclico en comparación con la oligomerización. Esta metodología se ve favorecida cuando se emplean materias primas con cierta rigidez ya que esto provee preorganización al sistema, de esta manera pueden transformarse unos grupos funcionales a otros, donde dependerán de su reactividad o factores estéricos.⁹ También se emplea esta técnica para la formación de diversos ciclos de moléculas difuncionales. En ocasiones, si el rendimiento es muy bajo, se emplea un reactivo colorido para poder observar la velocidad de la reacción y estimar la concentración de los reactivos.¹

El diseño experimental para la alta dilución puede dividirse en dos grandes maneras:

A) Cuando las moléculas B y C reaccionan sin catalizador (alta dilución), ellas deben ser añadidas al matraz de reacción de manera separada, al mismo tiempo y a la misma velocidad, al matraz donde se llevará a cabo la reacción.

B) Cuando la reacción de condensación requiere un catalizador (pseudo alta dilución):^{10,11}

Una solución de A (cuando va a reaccionar consigo mismo dicho sustrato) o de una mezcla equimolecular de B y C (sustratos diferentes que reaccionarán con el catalizador), deberán ser añadidas en un alto volumen de disolvente el cual ya contiene el catalizador. Y para ello debe cumplir con dos requisitos principales:

1.- La rapidez de reacción debe ser mayor que la velocidad de adición del precursor, de manera que la concentración de precursores no se acumule durante la reacción.

2.- Los productos de reacción deben ser estables en las condiciones de reacción.

Para poder obtener la mejor reacción de macrociclización implica un equilibrio de diversos factores:^{12,13}

1.- La concentración máxima real de los reactivos encontrados están en el intervalo de 0,1-10 mM, y con solo unos pocos ejemplos que informan de reacciones de macrociclización eficaces con concentraciones mayores.¹⁴

2.- Es importante saber el sitio de desconexión, ya que esto define el paso clave de la reacción, que afectará al proceso global, pero también delimita la naturaleza y la estructura del compuesto precursor inmediato.

3.- La presencia de elementos estructurales, configuracionales, capaces de inducir un acercamiento favorable entre los reactivos, de tal manera que ambos extremos de los reactivos se puedan aproximar entre sí con la orientación apropiada para la formación del macrociclo.

4.- El desarrollo de la capacidad de utilizar herramientas computacionales para predecir el resultado de una reacción de macrociclización esperada también representa un objetivo esencial, lo cual puede representar un enfoque clave para el diseño de nuevas moléculas líderes.

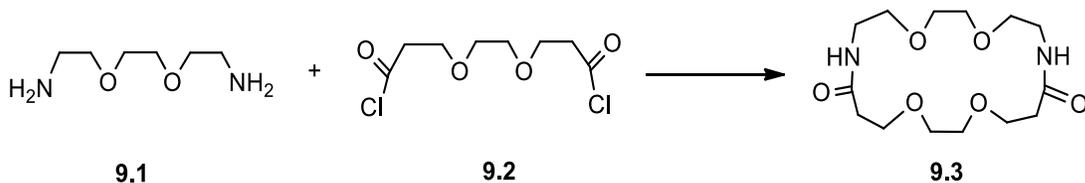
De esta manera se han ido marcando cada vez más pautas para poder llegar a una estandarización, lo más plausible, para obtener información conforme a las variantes que se van estudiando.¹⁵⁻¹⁷

En la técnica de alta dilución se han empleado muy diversos disolventes: No polares tales como benceno,¹⁸ tolueno¹⁹ o sus mezclas,²⁰ *orto*-diclorobenceno,²¹ y también disolventes apróticos polares²² y THF.²³

Se han empleado cantidades equimoleculares diferentes a la relación 1:1 y empleando sustancias auxiliares, como bases, entre ellas piridina²¹ que sirven como aceptores de HCl. También como se han empleado soluciones a ebullición.^{22,23} Los tiempos de reacción son largos, y los rendimientos, dependiendo el tipo de ciclización y de materias primas empleadas, varían de manera considerable.²⁴ Algunos experimentos reportados con sus respectivas variantes son las siguientes:

9.1.1. Ejemplos

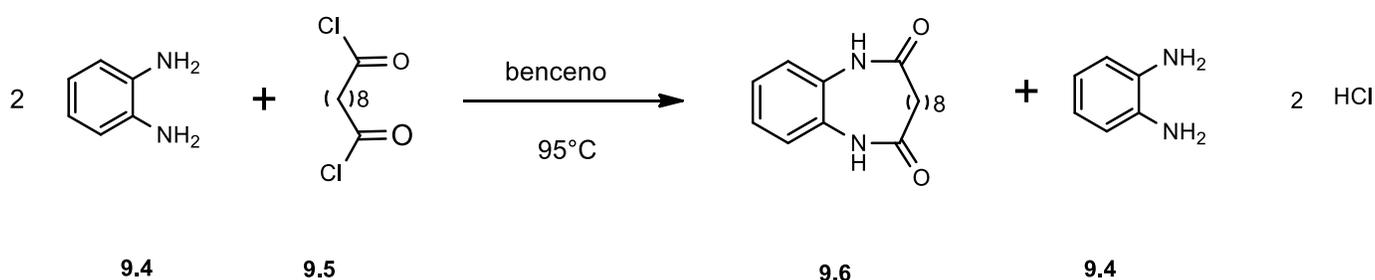
La síntesis de anillos alifáticos, fue llevada a cabo por Stetter, empleando éteres corona que contienen nitrógeno en su estructura. Aquí, un procedimiento experimental y típico para la síntesis de una amida éter corona monocíclica **1.3**. Esquema 9.1.²⁵



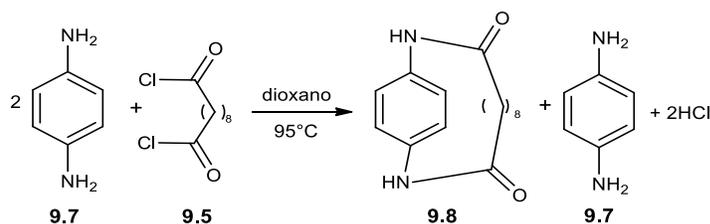
Esquema 9.1. Síntesis de amida éter corona.

Se emplearon 3,6-dioxaoctano-1,8-diamina **1.1** en 500 mL de benceno y dicloruro de diácido **1.2** también en 500 mL de benceno, a una temperatura entre 10-20 °C, con un tiempo de reacción de 8 horas, obteniéndose un rendimiento de 75% de **1.3**.

Se han sintetizado también sistemas de azafano por alta dilución, ya que es de interés la evaluación de la reactividad de aminas aromáticas y alifáticas y el análisis de su rendimiento al cierre del anillo.²⁶ La mayoría de estos sistemas se obtuvieron empleando cloruro de ácido, técnica desarrollada por Ruggli²⁷ y Ziegler.²⁶ Esquema 9.2, obteniéndose un rendimiento del 87.5% de **1.6**. También se realizó otra reacción similar, empleando *p*-fenilendiamina, **1.7** con dicloruro del ácido sebácico **1.5** se lleva a cabo en dioxano, en una relación equimolar de 2:1. Esquema 9.3. La mayoría de las ciclaciones de alta dilución que conducen a la amida con estos reactivos son pocas.²⁶



Esquema 9.2. Síntesis de sistemas de azafano, partiendo de *orto*-fenilendiamina.



Esquema 9.3. Síntesis de sistemas de azafano partiendo de *para*-fenilendiamina.

9.2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

9.2.1 Material y equipo

Los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación 3-nitrofenilhidrazina, 2,4-pentanodiona, 2,5-hexanodiona, ácido glutárico, ácido pimélico, dietilmalonato, succinato de etilo, adipato de dietilo, metabisulfito de sodio, ditionito de sodio, DMSO y DMF.

Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro de FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer, utilizando la técnica de reflectancia totalmente atenuada ATR. Las unidades se reportan en cm^{-1} . Los espectros de masas de baja y alta resolución fueron determinados en un espectrómetro JEOL JMS-AccuTOF T100CC, mediante la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en inglés), los valores se expresan en relaciones de masa/carga (m/z). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica ($\text{RMN-}^1\text{H}$) se realizaron en un equipo VARIAN VXR-300s (300 MHz) y un equipo Mercury-300BB. Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). Se utilizaron como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

9.2.2 Técnica de alta dilución

Para la síntesis de los compuestos **5.46**, **5.48**, **5.50**, **5.52**, **5.54**, **5.56** y **5.58**. Las condiciones fueron:

5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilánilina **5.44**:

$$0.05 \text{ g} / 168 \text{ g/mol} = 0.0002976 \text{ mol}$$

$$0.0002976 \text{ mol} / 0.1 \text{ L} = 2.97 \times 10^{-3} \text{ mM}$$

Velocidad de goteo de 5 mL x h (1 gota x cada 35 segundos en promedio).

Tiempo total de goteo = 10 h

Tiempo de agitación después del goteo total \approx 5 días (110 + 10 = 120 h)

El montaje del equipo de alta dilución se muestra en la Figura 9.1



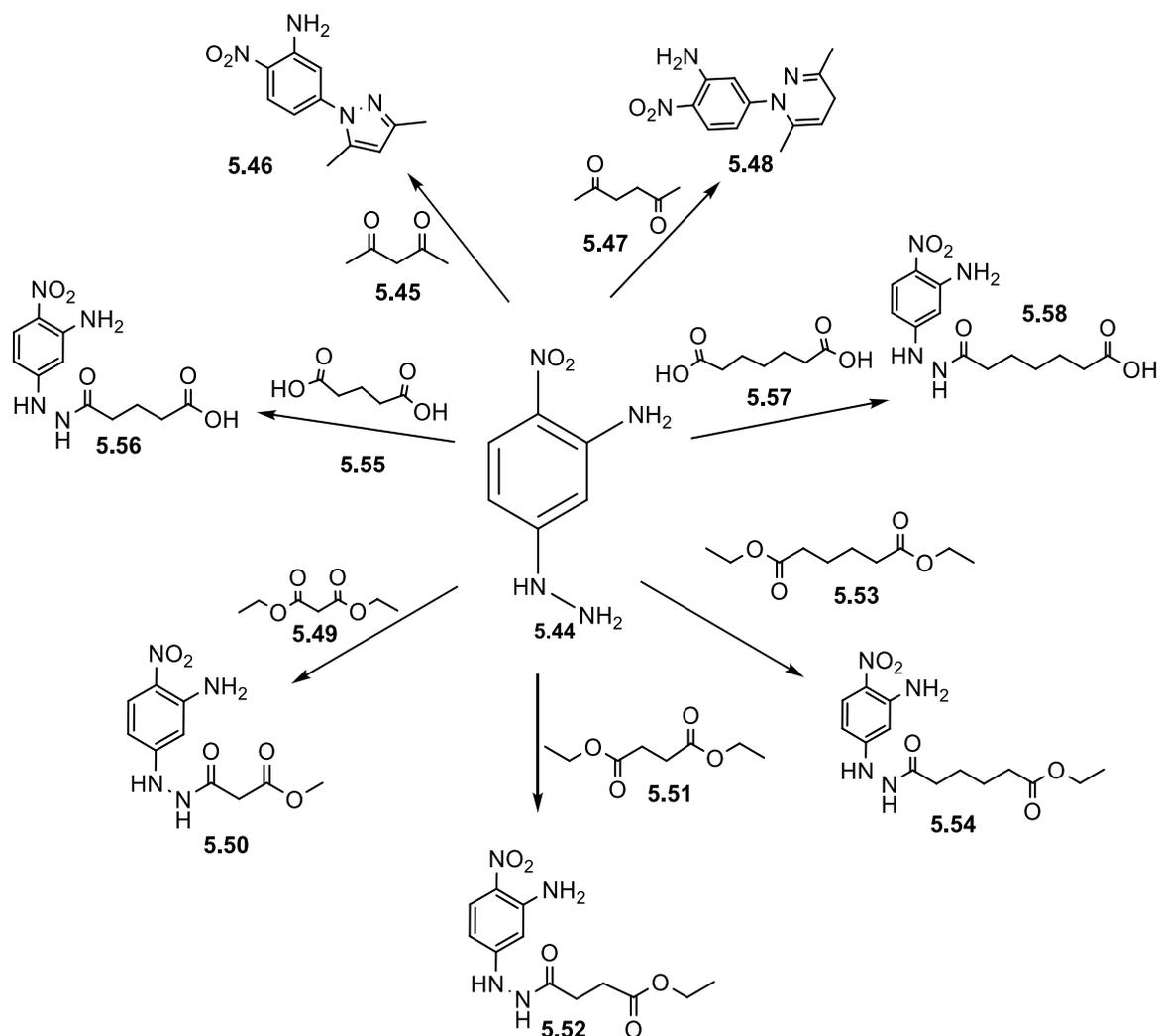
Figura 9.1 Montaje del equipo para reacciones con Alta Dilución, donde A = bomba de infusión.

En el esquema 9.4 se muestran los derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, cuando esta se hizo reaccionar con los diversos compuestos dicarbonílicos para obtener los n-triazaciclos de los compuestos 5.46, 5.48, 5.50, 5.52, 5.54, 5.56, 5.58.

9.3. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE LA 3-AMINO-4-NITROFENILHIDRAZINA (Esquema 9.4).

Procedimiento General: En un matraz fondo redondo de la capacidad necesaria para cada técnica, se colocaron 2 g (11.904 mmol) de 5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilnilina (**5.44**) en 10 mL de etanol al que posteriormente se le agregó la cantidad de (11.904 mmol) del carbonilo adecuado (**5.45, 5.47, 5.49, 5.51, 5.53, 5.55, 5.57**). Posteriormente se irradió con la energía apropiada (IR, US, IR/US, MO), durante el tiempo necesario. Los compuestos (**5.46-5.58**) se purificaron por cromatografía preparativa. Hexano / acetato de etilo 6:4.

Alta dilución: En frasco ampula con capacidad de 100 mL se disolvieron 0.05 g (0.2976 mmol) de 5-(2-acetilhidrazinil)-2-nitrofenilnilina (**5.44**) en 50 mL etanol y éste se dejó gotear a un segundo recipiente a una velocidad de 3 gotas por minuto (promedio), el segundo recipiente contenía (0.2976 mmol) del compuesto dicarbonílico adecuado (**5.45, 5.47, 5.49, 5.51, 5.53, 5.55, 5.57**) en 50 mL de etanol y se empleó un tiempo total de goteo de 10 h y se dejó reaccionar por 5 días. Dando como resultado los compuestos correspondientes (**5.46-5.58**). Los rendimientos están compilados en la tabla 9.1.



Esquema 9.4. Derivados de 3-amino-4-nitrofenilhidrazina

Al no observar los triazaciclos deseados y analizando estos datos obtenidos, se determinó que la resonancia entre los grupos amino en las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo nitro, puede explicar por qué solo reacciona el grupo amino de la hidrazina, que es el más nucleófilo, por no estar comprometidos por de electrones en la resonancia. Figura 9.2.

Tabla 9.1. Síntesis de los derivados de la 3-amino-4-nitro-fenilhidrazina

Compuesto	Térmico (70 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	IR (72 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	US (74 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	IR-US (75 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	MO (70 °C) Tiempo (h) / Rendimiento (%)	P.f (°C) Exp.
5.46	3.0 / 51	2.5 / 60	1.3 / 60	0.83 / 56	0.10 / 62	183-186
5.48	3.2 / 60	2.7 / 56	1.7 / 49	0.91 / 60	0.16 / 69	126-129
5.50	4.0 / 51	3.3 / 62	6.0 / 49	1.5 / 46	0.23 / 68	175-178
5.52	7.0 / 48	4.5 / 58	6.0 / 37	2.0 / 64	0.25 / 62	177-179
5.54	7.0 / 36	4.5 / 63	7.0 / 39	1.2 / 59	0.30 / 61	161-164
5.56	3.3 / 51	2.2 / 54	3.0 / 38	2.2 / 50	0.33 / 65	172-174
5.58	3.5 / 35	2.0 / 58	4.0 / 37	2.6 / 64	0.36 / 42	193-195
Tiempos Mínimo y Máximo Encontrados: 0.10-7.0. Rendimientos Mínimo y Máximo Encontrados: 35-69%						

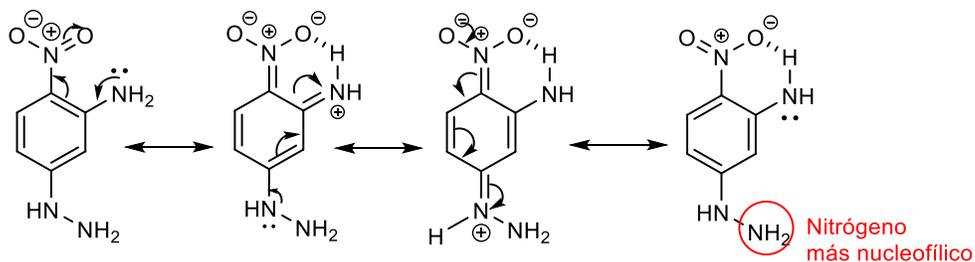
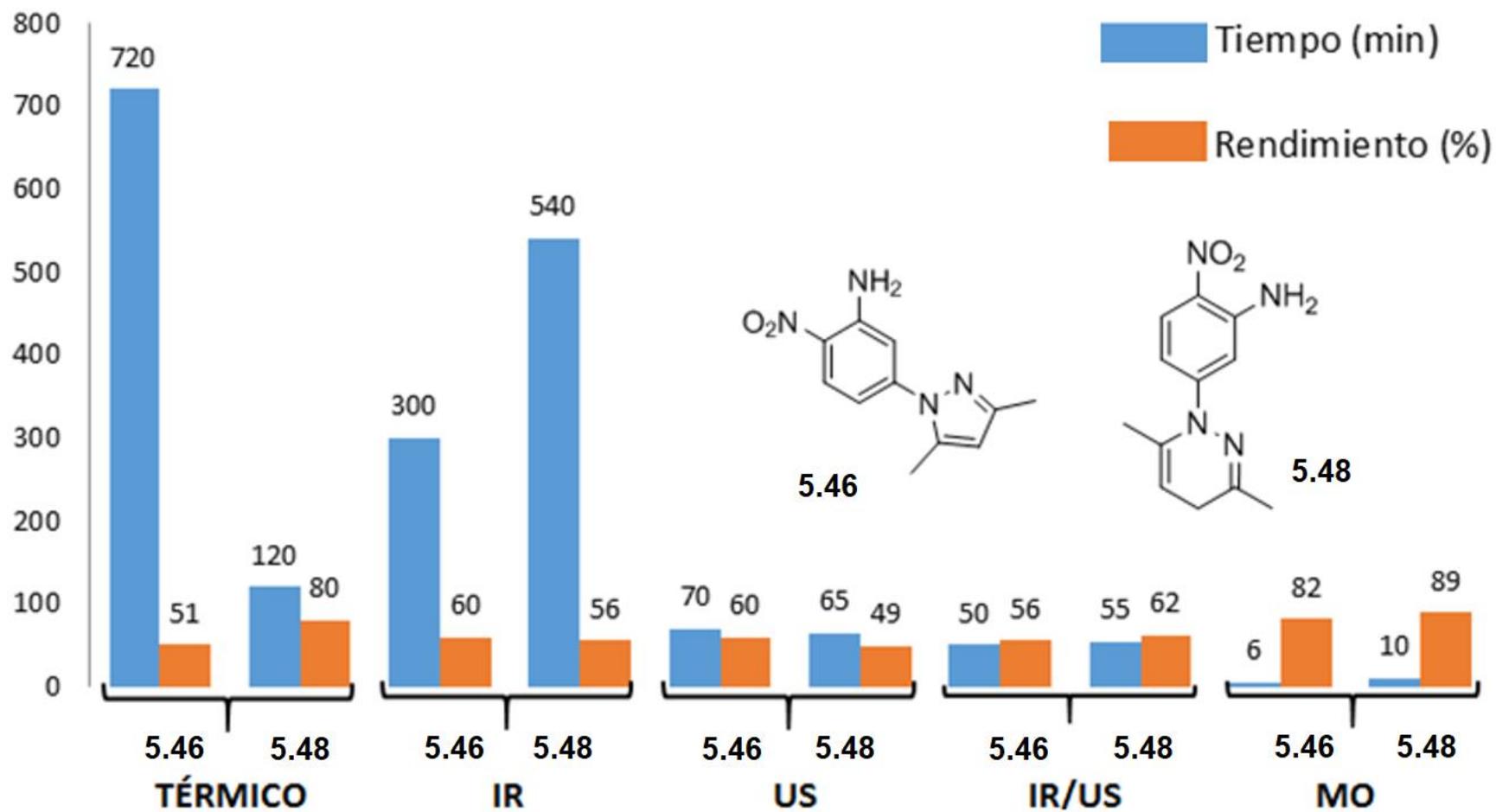
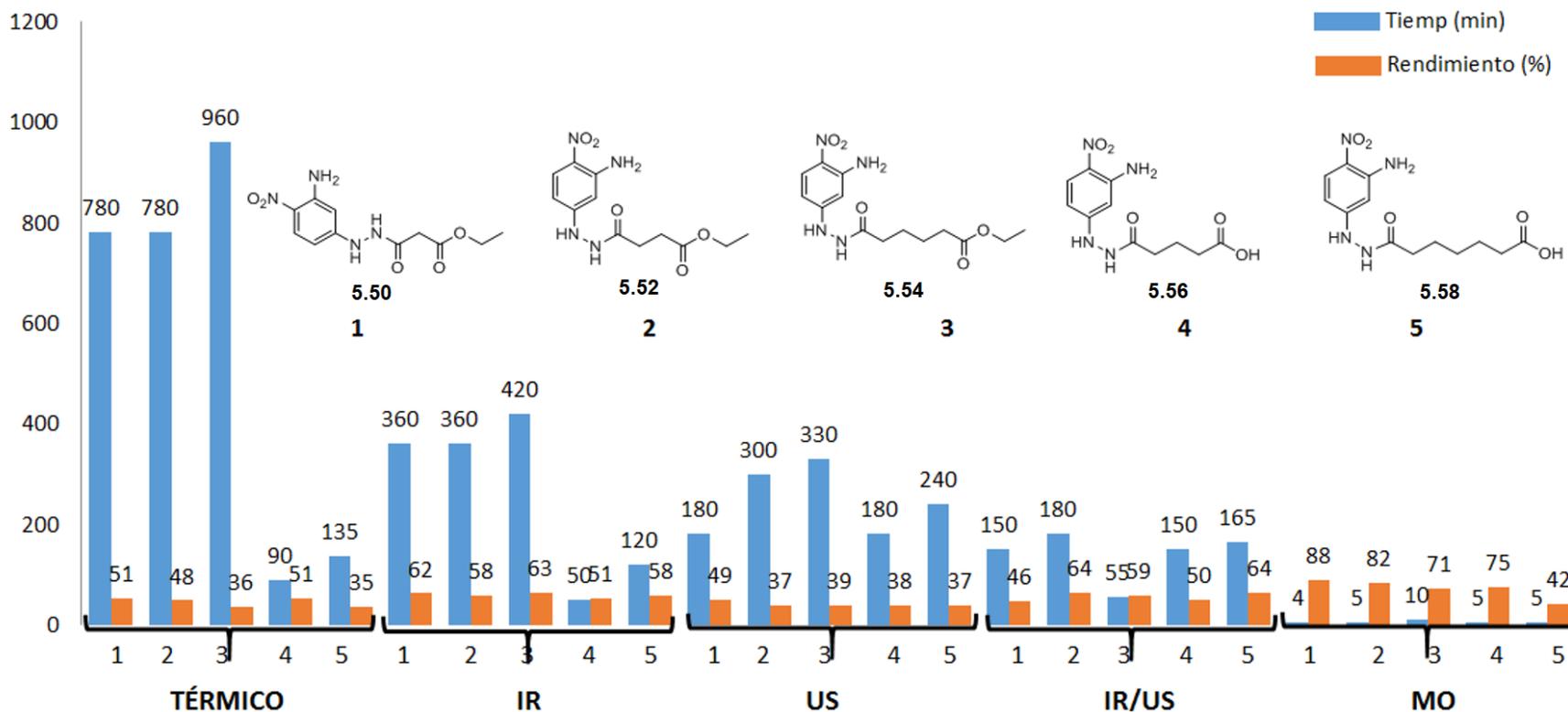


Figura 9.2. Representación de la resonancia de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

En el caso de la formación del pirazol **5.46** y de la 1,4-*H*-dihidropiridazina **5.48** pueden haberse formado debido a que al formarse la base de Schiff, había uno y dos metilenos respectivamente, de distancia hacia el otro grupo carbonílico, lo cual hace factible la ciclación para la formación de dichos compuestos **5.46** y **5.48** respectivamente. Mientras que cuando se empleó malonato de dietilo **5.52** y succinato de dietilo **5.54**, a pesar de tener de una manera similar uno y dos metilenos respectivamente, se encuentra que el grupo carbonilo no es cetona, sino un éster, el cual al estar en resonancia no hizo factible la ciclación, dejando como resultado los compuestos obtenidos, bajo las condiciones que se trabajaron. En cuanto a las fuentes energéticas empleadas, los resultados se muestran en la Tabla 9.1. La Gráfica 9.1 fue hecha tomando el tiempo en minutos y no en horas, debido a que se aprecia mejor la relación tiempo vs rendimiento.



Gráfica 9.1. Reacción de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina y la 2,4-pentanodiona y 2,5-hexanodiona.



Gráfica 9.2. Compuestos derivados de la 4-nitro-3aminofenilhidrazina.

La Gráfica 9.2 muestra que el calentamiento térmico, tiempos largos de reacción con rendimientos aceptables, con la energía de IR, los tiempos disminuyen un poco mientras que los rendimientos del **5.46** aumento muy ligeramente, y el **5.48** disminuyó; los resultados obtenidos para IR e IR-US, fueron muy similares, en este caso en particular es porque técnicamente la irradiación fue por intervalos de un minuto ya que si se prolongaba la irradiación, el seno de la reacción se derramaba, ya que como el equipo de IR-US no es comercial, se tuvo que diseñar uno en el laboratorio de trabajo, pero se puede afirmar, conforme a la experiencia obtenida y observada, que esta técnica de combinación de energías igualaría e inclusive superarían en algunos casos a MO, si no fuera por esa limitante técnica que se explicó previamente; mientras que para las MO, los tiempos son mucho más cortos y los rendimientos aumentan, por lo que es notorio que las microondas fueron la mejor técnica en la síntesis de estos compuestos.

9.4. TECNICA DE ALTA DILUCIÓN

9.4.1. Síntesis de derivados de 4-nitro-3-amino-fenilhidrazina

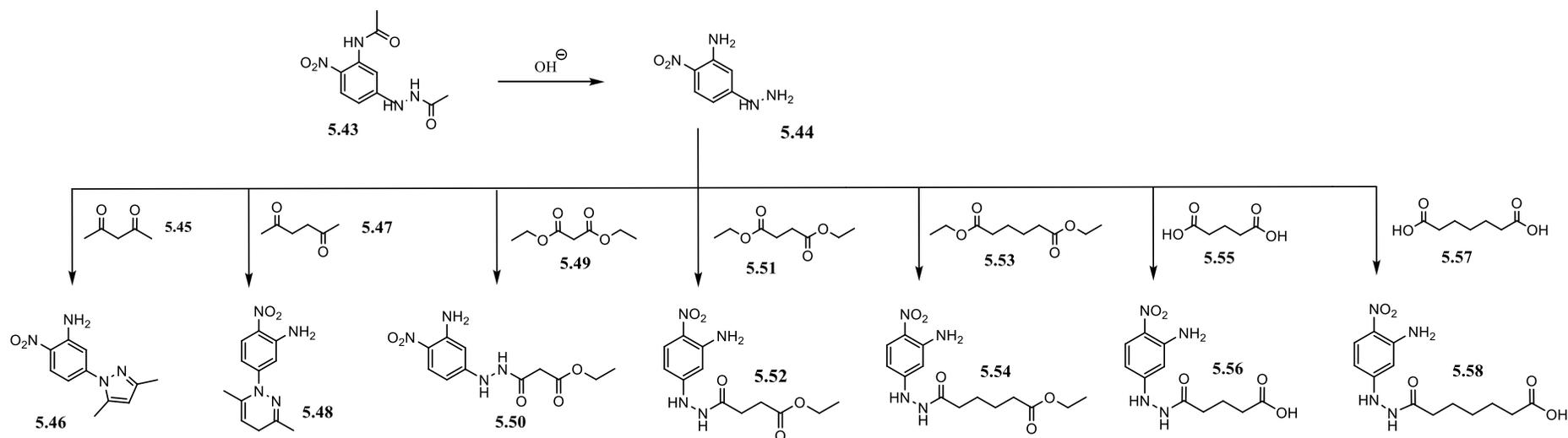


Tabla 9.2. Síntesis de derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina

Compuesto	Alta Dilución Tiempo / Rendimiento (%)	P.f (°C) Exp.
5.46	5 días (120 h) / 60	183-186
5.48	5 días (120 h) / 54	126-129
5.50	5 días (120 h) / 67	175-178
5.52	5 días (120 h) / 57	177-179
5.54	5 días (120 h) / 32	161-164
5.56	5 días (120 h) / 37	172-174
5.58	5 días (120 h) / 38	193-195

Los resultados muestran que se obtuvieron los mismos compuestos, salvo en la reacción para obtener **5.48**, en la que se obtuvo un subproducto, que fue solo la formación de la base de Schiff, **5.48B**, Figura 9.3., esto podría ser debido a que las reacciones se realizaron a temperatura ambiente, y esto corrobora la nucleofilicidad del nitrógeno de la hidrazina, que no está unido directamente al anillo de benceno.

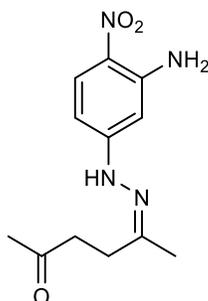
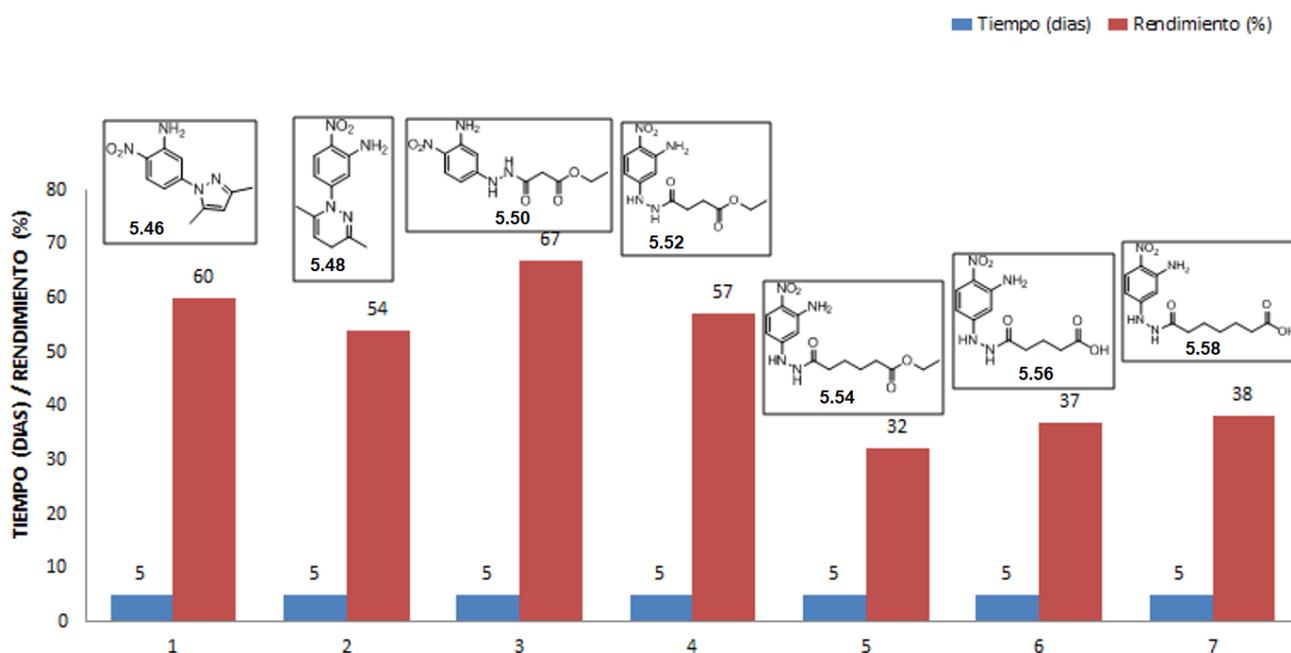


Figura 9.3. 5-(2-(3-Amino-4-nitrofenil)hidrazono)hexan-2-ona (**5.48B**)

Tabla 9.3. Técnica de Alta Dilución

La técnica para la alta dilución fue: 0.05 g / 168 g/mol = 2.976 mol	
2.976 mol / 0.1 L = 2.97X10 ⁻³ M	
1 gota x cada 35 segundos en promedio.	
Tiempo de agitación después del goteo total ≈ 5 días (110 + 10 = 120 h)	
Tiempo de agitación después del goteo	Velocidad de goteo de 5 mL x h Tiempo total de goteo = 10 h
5.46	5 días (120 h) / 60%
5.48	5 días (120 h) / 54%
5.50	5 días (120 h) / 67%
5.52	5 días (120 h) / 57%
5.54	5 días (120 h) / 32%
5.56	5 días (120 h) / 37%
5.58	5 días (120 h) / 38%

Los resultados fueron graficados (Gráfica 9.3) para su mejor apreciación.



Grafica 9.3. Síntesis de los derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina por alta dilución.

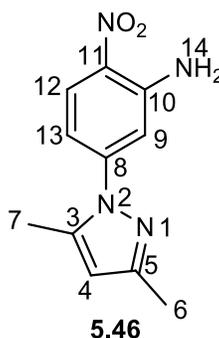
En la Gráfica 9.3, se muestran los resultados obtenidos por alta dilución, de manera estándar, todas las reacciones fueron en cinco días, que es hasta donde ya no se detectó cambio al momento de ir siguiendo la reacción por medio de CCF, y se puede observar que para la síntesis de los compuestos **5.46** y **5.48**, los rendimientos en algunos casos aumentaron ligeramente, mientras que en otros disminuyeron también levemente, quedando prácticamente igual con las energías empleadas, con la excepción de microondas que es donde sigue habiendo mayor rendimiento en menos tiempo de reacción, mientras que con los compuestos **5.50** y **5.54** que es la serie de los ésteres se observa un aumento en el rendimiento, salvo cuando se empleó la energía de MO.

Finalmente, con los compuestos **5.56** y **5.58** se nota una tendencia en que los rendimientos son parecidos al emplear US, mientras que con el resto de las energías los rendimientos son más altos; sin embargo, los tiempos de reacción son menores; aunque es de hacer notar que el uso en “exceso” del disolvente, aunque éste puede recuperarse al momento de evaporarlo, es considerado por algunos autores como química no verde, ya que hace aumentar los costos en la reacción cuando esta llega a ser escalada; en nuestro caso, al ser un estudio comparativo y al poder recuperar el disolvente empleado, consideramos que la técnica es verde puesto que se obtiene el compuesto deseado, fácil de purificar, y se recuperan las materias primas.

9.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS

Por tratarse de series homologas de compuestos, en todos los casos solo se analizará uno de cada serie.

Para algunos de los derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, que formaron anillos, a manera representativa se discutirán los datos espectroscópicos del compuesto **5.46**



5-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-nitroanilina (5.46)

En el espectro de infrarrojo se observan dos bandas en 3491 y 3377 cm^{-1} , pertenecientes al grupo amino; en 3084 , 2956 , 2925 y 2856 cm^{-1} las bandas pertenecen a los grupos metilo y metino, la banda en 1625 cm^{-1} pertenece al enlace C=N, mientras que las del grupo nitro están en 1556 y 1367 cm^{-1} . La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 9.4.

Tabla 9.4 Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.46 y 5.48

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})	
COMPUESTO	
5.46	5.48
3491, 3377 (NH)	3314, 3239 (NH)
3084, 2956, 2925 (CH's)	3039, 2978, 2966, 2934, 2904 (CH's)
1625 (CN)	1650 (CN)
1556, 1319 (NO ₂)	1525, 1358 (NO ₂)

Los datos correspondientes a la espectroscopia de masas de baja y alta resolución de las moléculas objetivo **5.46** y **5.48** se presentan de manera resumida en la Tabla 9.5. Como puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa tanto a baja como alta resolución los respectivos iones aducto $[\text{M}+\text{H}]^+$ formados un pico con m/z 232.

Tabla 9.5. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.46 y 5.48

COMPUESTO	
BAJA RESOLUCIÓN	
5.46 y 5.48	5.46 y 5.48
m/z 232 (100) [M+1] ⁺	m/z 247 (100) [M+1] ⁺
ALTA RESOLUCIÓN	
m/z 232.09620 (100) [M+1] ⁺	m/z 247.111705 (100) [M+1] ⁺
C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂

En la RMN ¹H, una señal simple en 1.94 ppm, integra para tres protones, H₇; en 2.18 ppm está una señal simple, que integra para tres protones, H₆; luego otra una señal simple en 5.35 ppm, la cual integra para dos protones, H₁₄, que pertenece al NH₂; luego una señal simple en 6.13 ppm, integra para un protón, H₄; posteriormente una señal doble en 7.45 ppm, integra para un protón, H₉, con una $J = 2.4$ Hz; se observa una señal doble de dobles, centrada en 7.98 ppm, que integra para un protón, H₁₃, con una $J = 8.1$ Hz y una $J = 2.1$ Hz; se tiene una señal doble centrada en 8.17 ppm, que integra para un protón, H₁₂, con una $J = 8.1$ Hz. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 9.6.

Tabla 9.6. Datos de los espectros de RNM ¹H para los compuestos 5.46 y 5.48

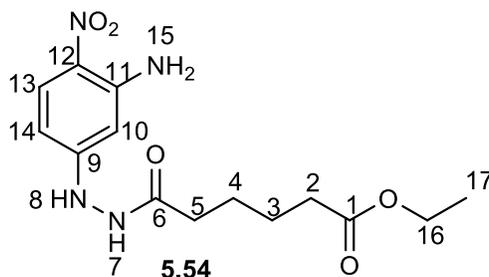
RMN ¹ H (300 MHz; δ ppm, DMSO- <i>d</i> ₆)	
COMPUESTO	
5.46 y 5.48	5.46 y 5.48
1.94 (s, 3H, H ₇)	1.96 (s, 1H, H ₄)
2.18 (s, 3H, H ₆)	2.05 (s, 3H, H ₇ , CH ₃)
5.35 (s, 2H, H ₁₄ , NH ₂)	2.21 (s, 3H, H ₈ , CH ₃)
6.13 (s, 1H, H ₄)	4.8 (t, 2H, H ₅ , $J = 1.4$ Hz)
7.45 (d, 1H, H ₉ , $J = 2.4$ Hz)	6.75 (s, 1H, H ₁₀)
7.98 (dd, 1H, H ₁₃ , $J = 8.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz)	6.80 (d, 1H, H ₁₄ , $J = 8.7$ Hz)
8.17 (d, 1H, H ₁₂ , $J = 8.1$ Hz)	7.00 (s, 2H, H ₁₅ , NH ₂)

En RMN ¹³C, en 12.4 y 13.2 ppm aparecen los carbonos C₆ y C₇, correspondientes a los grupos metilo; en 99.2, 108.5 y 121.3 ppm aparecen los carbonos C₉, C₁₃ y C₁₂ pertenecientes al anillo de benceno; en 106.1, 140.3 y 148.7 ppm son los C₄, C₅ y C₃ pertenecientes al anillo del pirazol; y los carbonos cuaternarios del anillo de benceno C₁₁, C₁₀ y C₈, parecen en 130.0, 147.6 y 148.2 ppm, respectivamente. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 9.7.

Tabla 9.7. Datos de los espectros de RNM ^{13}C para los compuestos 5.46 y 5.48

RMN ^{13}C (75 MHz; δ ppm, DMSO $_d$)	
COMPUESTO	
5.46	5.48
12.4 C $_7$	9.8 C $_7$
13.2 C $_6$	11.1 C $_8$
99.2 C $_9$	30.7 C $_4$
106.1 C $_4$	97.2 C $_5$
108.5 C $_{13}$	102.9 C $_{14}$
121.3 C $_{12}$	103.9 C $_{10}$
130.0 C $_{11}$	126.9 C $_{12}$
140.3 C $_5$	130.7 C $_{13}$
147.6 C $_{10}$	139.8 C $_6$
148.2 C $_8$	148.6 C $_{11}$
148.7 C $_3$	148.9 C $_9$
	150.2 C $_3$

Para los derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, con cadena alifática, a manera representativa se discutirán los datos espectroscópicos del compuesto **5.54**.



6-(2-(3-Amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-6-oxohexanoato de etilo (5.54)

En el espectro de infrarrojo hay bandas en 3488, 3468 y 3363 cm^{-1} que pertenecen al grupo NH_2 ; las bandas de los grupos metileno y metino aparecen en 3092, 3065 y 2957 cm^{-1} ; en 1725 cm^{-1} aparece la banda $\text{C}=\text{O}$; el enlace $\text{C}=\text{N}$ aparece en 1636 cm^{-1} , las bandas del grupo NO_2 , aparecen en 1568 y 1376 cm^{-1} , la banda en 1184 cm^{-1} pertenece al enlace $\text{C}-\text{O}$. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 9.8.

Tabla 9.8. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo de los compuestos 5.50, 5.52, 5.54, 5.56 y 5.58

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})				
COMPUESTO				
5.50	5.52	5.54	5.56	5.58
3288 (NH)	3488, 3468, 3363, 3345 (NH)	3445, 3347, 3227 (NH)	3470, 3345 (NH)	3288 (NH)
2980, 2939, 2690 (CH's)	3092, 3065, 2957 (CH's)	2955, 2926, 2856 (CH's)	3064, 2936, 2866 (CH's)	3066, 2983, 2858 (CH's)
1732, 1707 (C=O)	1725 (C=O)	1727 (C=O)	1692 (C=O)	1732, 1700 (C=O)
1624 (CN)	1636 (CN)	1605 (CN)	1620 (CN)	1624 (CN)
1529, 1349 (NO ₂)	1568, 1376 (NO ₂)	1500, 1379 (NO ₂)	1569, 1323 (NO ₂)	1519, 1346 (NO ₂)

Los datos correspondientes a la espectroscopia de masas de baja y alta resolución de las moléculas objetivo **5.50, 5.52, 5.54, 5.56, 5.58** se presentan de manera resumida en la Tabla 9.9. Como puede observarse de acuerdo al método de ionización se observa tanto a baja como alta resolución los respectivos iones aducto $[\text{M}+\text{H}]^+$ formados un pico con m/z 325.

Tabla 9.9. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para los compuestos 5.50, 5.52, 5.54, 5.56 Y 5.58

COMPUESTO				
BAJA RESOLUCIÓN				
5.50	5.52	5.54	5.56	5.58
m/z 283 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 297 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 325 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 282 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 311 (100) $[\text{M}+1]^+$
ALTA RESOLUCIÓN				
m/z 283.09660 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 297.11223 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 325.14352 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 283.09666 (100) $[\text{M}+1]^+$	m/z 311.12770 (100) $[\text{M}+1]^+$
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$

En el espectro de RMN ^1H , hay una señal triple centrada en 1.16 ppm, que integra para tres protones H_{15} , pertenecientes al metilo, con una $J = 7.2$ Hz; mientras que entre 2.22-2.31 ppm aparece una señal múltiple que integra para cuatro protones, $\text{H}_{2,3}$, pertenecientes a los dos metilenos; en 3.54 ppm hay una señal simple, que integra para un protón, H_6 , que pertenece al grupo amino unido al anillo bencénico, mientras que en 4.03 ppm aparece una señal triple que integra para dos protones, H_{14} , con una $J = 7.1$ Hz, pertenecientes al metileno del grupo éster; en 7.43 ppm aparece una señal doble centrada, que integra para un protón, H_8 , con $J = 1.8$ Hz; aparece una señal doble centrada en 7.56 ppm que integra para un protón, H_{12} , con una $J = 8.1$ Hz, luego aparece una señal doble centrada en 7.74 ppm que integra para un protón H_{11} , con una $J = 8.4$ Hz; finalmente, en 9.01 y 10.63 ppm aparecen señales simples para los protones intercambiables de H_5 y H_{13} del grupo amino respectivamente. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 9.10.

Tabla 9.10. Datos de los espectros de RNM ¹H para los compuestos 5.50, 5.52, 5.54, 5.56 y 5.58

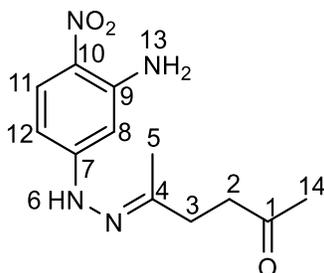
RNM ¹ H (300 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})				
COMPUESTO				
5.50	5.52	5.54	5.56	5.58
1.14-1.19 (m, 3H, H ₁₄ , CH ₃)	1.16 (t, 3H, H ₁₅ , J = 7.2 Hz)	1.15 (t, 3H, H ₁₇ , J = 7.2 Hz)	1.67 (q, 2H, H ₃ , J = 7.8 Hz)	1.24 (q, 2H, H ₄ , J = 8.7 Hz)
3.45 (s, 2H, H ₂ , J = 3.6 Hz)	2.22 – 2.31 (m, 4H, H _{2,3})	1.25 (sex, 2H, H ₄ , J = 7.5 Hz)	2.21 (t, 4H, H _{2,4} , J = 7.5 Hz)	1.43 (q, 4H, H _{3,5} , J = 7.5 Hz)
3.60 (s, 2H, H ₁₂ , NH ₂)	3.54 (s, 1H, H ₆ , NH)	1.47 (sex, 2H, H ₃ , J = 7.2 Hz)	7.18 (s, 4H, H _{6,7,14} NH ₂ , NH, NH)	2.16 (t, 4H, H _{2,6} , J = 7.2 Hz)
4.10 (q, 2H, H ₁₃ , J = 6.3 Hz)	4.03 (t, 2H, H ₁₄ , J = 7.1 Hz)	2.15 – 2.30 (m, 4H, H _{2,5})	7.38 (s, 1H, H ₉)	7.42 (s, 1H, H ₁₁)
7.43 (s, 1H, H ₇)	7.43 (d, 1H, H ₈ , J = 1.8 Hz)	3.6 (s, 1H, H ₈ , NH)	7.53 (d, 1H, H ₁₃ , J = 8.4 Hz)	7.54 (d, 1H, H ₁₅ , J = 8.1 Hz)
7.53(d, 1H, H ₁₁ , J = 7.8 Hz)	7.56 (d, 1H, H ₁₂ , J = 8.1 Hz)	4.02 (q, 2H, H ₁₆ , J = 7.2 Hz)	7.73 (d, 1H, H ₁₂ , J = 8.4 Hz)	7.74 (d, 1H, H ₁₄ , J = 8.1 Hz)
7.73(d, 1H, H ₁₀ , J = 7.8 Hz)	7.74 (d, 1H, H ₁₁ , J = 8.4 Hz)	7.41 (s, 1H, H ₁₀)	10.61 (s, 1H, H ₁₅ , OH)	8.97 (s, 2H, H _{8,9} , NH)
9.01 (s, 1H, H ₅ , NH)	9.01 (s, 1H, H ₅ , NH)	7.53 (d, 1H, H ₁₄ , J = 8.1 Hz)		
10.65 (s, 1H, H ₄ , NH)	10.63 (s, 2H, H ₁₃ , NH ₂)	7.75 (d, 1H, H ₁₃ , J = 8.1 Hz)		

En la RMN ¹³C, en 14.2 ppm aparece la señal del metilo que corresponde a C₁₅, mientras que en 32.2 y 32.8 ppm aparecen las señales para los dos metilenos que aparecen entre los dos grupos carbonilo C₂ y C₃ respectivamente, en tanto que en 59.7 ppm aparece la señal para el C₁₄; en 100.2, 104.3 y 130.3 ppm aparecen las señales para C₈, C₁₂ y C₁₁, carbonos no sustituidos que corresponden al anillo bencénico; en 120.7, 146.9 y 150.7 ppm aparecen los carbonos cuaternarios unidos a los grupos nitro, amino e hidrazino y, finalmente en 171.8 y 172.5 ppm corresponden a los carbonos C₁ y C₄ de los grupos carbonilo, éster y amida respectivamente. La correspondiente información del resto de los demás compuestos de esta serie se encuentra compilada en la tabla 9.11.

Tabla 9.11. Datos de los espectros de RNM ¹³C para los compuestos 5.50, 5.52, 5.54, 5.56 y 5.58

RNM ¹³ C (75 MHz; δ ppm, DMSO _{d6})				
COMPUESTO				
5.50	5.52	5.54	5.56	5.58
13.9 C ₁₄	14.1 C ₁₅	14.1 C ₁₇	20.1 C ₃	24.3 C _{3,5}
41.2 C ₂	32.2 C ₂	24.2 C ₃	30.7 C ₂	28.2 C ₄
60.8 C ₁₃	32.8 C ₃	28.1 C ₄	32.9 C ₄	33.7 C _{2,6}
99.2 C ₇	59.7 C ₁₄	33.5 C ₂	99.2 C ₉	99.4 C ₁₁
100.2 C ₁₁	100.2 C ₈	38.6 C ₅	100.2 C ₁₃	100.4 C ₁₅
120.7 C ₉	104.3 C ₁₂	59.7 C ₁₆	120.9 C ₁₁	120.8 C ₁₃
130.3 C ₁₀	120.7 C ₁₀	99.2 C ₁₀	130.4 C ₁₂	130.4 C ₁₄
147.0 C ₈	130.3 C ₁₁	100.2 C ₁₄	147.0 C ₁₀	147.0 C ₁₂
148.3 C ₆	146.9 C ₉	120.7 C ₁₂	148.8 C ₈	156.2 C ₁₀
169.7 C ₁	150.7 C ₇	130.3 C ₁₃	172.9 C ₅	171.8 C ₇
170.0 C ₃	171.8 C ₁	146.9 C ₁₁	174.4 C ₁	172.5 C ₁
	172.5 C ₄			

Cuando se empleó la técnica de alta dilución, para sintetizar los derivados de la 3-amino-4-nitrofenilhidrazina, los compuestos obtenidos fueron los mismos, salvo cuando se empleó la 2,5-hexanodiona, donde se obtuvo un subproducto, que no fue obtenido cuando se emplearon las fuentes alternas de energía.



5-(2-(3-Amino-4-nitrofenil)hidrazono)hexan-2-ona (5.48B)

En el espectro de infrarrojo las bandas en 3481 y 3371 cm^{-1} pertenecen al grupo NH_2 , las pertenecientes a los enlaces C-H de los grupos metileno y metino aparecen en 2957, 2926 y 2857 cm^{-1} , mientras que la de 1727 cm^{-1} pertenece al grupo C=O, la banda del enlace C=N se encuentra en 1623 cm^{-1} , las pertenecientes al grupo NO_2 aparecen en 1578 y 1380 cm^{-1} respectivamente.

Tabla 9.12. Datos espectrofotométricos de absorción en el espectro de infrarrojo del compuesto 5.48B

IR, Banda asignada (ν , cm^{-1})
COMPUESTO
5.4B
3481, 3371 (NH)
2957, 2926, 2857 (CH's)
1727 (C=O)
1623 (CN)
1578, 1380 (NO_2)

En el espectro de masas se encontró un pico con una m/z 265 que corresponde al pico base y al ion molecular simultáneamente.

Tabla 9.13. Datos de EM DART (19eV), m/z (%) [Asignación] para el compuesto 5.48B

COMPUESTO
BAJA RESOLUCIÓN
5.48B
m/z 265 (100) $[\text{M}+1]^+$
ALTA RESOLUCIÓN
m/z 265.12258 (100) $[\text{M}+1]^+$
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$

En el espectro de RMN ^1H , hay una señal triple centrada en 1.15 ppm, el cual integra para dos protones, H_3 , con una $J = 7.2$ Hz; posteriormente aparecen dos señales simples, una en 1.90 ppm y otra en 1.95 ppm, ambas integran para tres hidrógenos cada una, y se asignaron a H_5 y H_{14} ; aparece una señal cuádruple centrada en 3.03 ppm, que integra para dos protones, H_2 , con $J = 7.2$ Hz; luego hay una señal doble centrada en 7.42 ppm, que integra para un protón H_8 , con una $J = 1.8$ Hz; hay una señal doble centrada en 7.54 ppm, que integra para un protón H_{12} , con una $J = 8.1$ Hz; hay otra señal doble centrada en 7.73 ppm, que integra para un protón, H_{11} , con una $J = 8.1$ Hz y, finalmente, una señal simple en 10.6 ppm, que integra para tres protones, pertenecientes a los grupos amino, H_6 , H_{13} .

Tabla 9.14. Datos de los espectros de RNM ^1H para el compuesto 5.48B

RMN ^1H (300 MHz; δ ppm, DMSO_{d6})
COMPUESTO
5.48B
1.15 (t, 2H, H_3 , $J = 7.2$ Hz)
1.90 (s, 3H, H_5)
1.95 (s, 3H, H_{14})
3.03 (c, 2H, H_2 , $J = 7.2$ Hz)
7.42 (d, 1H, H_8 , $J = 1.8$ Hz)
7.54 (d, 1H, H_{12} , $J = 8.1$ Hz)
7.73 (d, 1H, H_{11} , $J = 8.1$ Hz)
10.60 (s, 3H, $\text{H}_{6,13}$, NH)

En el espectro de RMN ^{13}C , hay dos señales en 17.2 y 25.0 ppm, asignadas para los metilos de C_5 y C_{14} ; luego a un desplazamiento de 32.2 y 32.8 ppm aparecen las señales de los metilenos de los carbonos C_3 y C_2 , respectivamente; las señales en 104.3, 105.9, 130.3 ppm, pertenecen a los carbonos C_{12} , C_8 y C_{11} del anillo bencénico; mientras que en 120.7, 146.9 y 148.3 ppm son señales asignadas a los carbonos cuaternarios del benceno C_{10} , C_9 y C_7 , que están unidos a los grupos nitro, amino e hidrazino, y las señales en 151.2 y 200.3 ppm son los carbonos C_4 y C_1 , respectivamente.

Tabla 9.15. Datos de los espectros de RNM ^{13}C para el compuesto 5.48B

RMN ^{13}C (75 MHz; δ ppm, DMSO_{d6})
COMPUESTO
5.48B
17.2 C_5
25.0 C_{14}
32.2 C_3
32.8 C_2
104.3 C_{12}
105.9 C_8
130.3 C_{11}
120.7 C_{10}
146.9 C_9
148.3 C_7
151.2 C_4
200.3 C_1
200.3 C_1

9.6 CONCLUSIONES

No se logró la síntesis de las moléculas objetivo empleando las diferentes fuentes de energía empleadas en el presente trabajo.

Sin embargo, fue posible obtener una serie de compuestos inesperados derivados del pirazol **5.46**, la piridazina **5.48** y cinco compuestos derivados de la hidrazida **5.50**, **5.52** **5.54** **5.56** **5.58**. Para la obtención de estos compuestos.

Los anillos **A-F**, expuestos en el esquema general (sección 5.1), no se obtuvieron, debido al grupo nitro en posición *orto* al grupo amino, ya que ambos grupos están comprometidos mediante puentes de hidrógeno.

La técnica de alta dilución empleada para la formación de los mismos derivados mostraron, en algunos casos, un aumento en el rendimiento, los compuestos se obtuvieron sin subproductos, y las materias primas que no reaccionaron fueron recuperadas e identificadas como tal, no así al emplear otras energías, donde se formaron subproductos, que por la pequeña cantidad en que se formaron no pudieron ser identificados.

9.7 REFERENCIAS

- 1.- Ruggli, P., *Liebigs, Ann. Chem.*, **1912**, 392, 92-100
- 2.- Ziegler, K., *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1955**, IV/2, 729-822
- 3.- Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J. J.; Terret, N. K., *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2008**, 7, 608-624
- 4.- Marsault, E.; Peterson, M. L., *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 1961-2004
- 5.- Dinsmore, C. J.; Bogusky, M. J.; Culberson, J. C.; Bergman, J. M.; Hominick, C. F.; Zartman, C. B.; Mosser, S. D.; Schaber, M. C.; Robinson, R. G.; Koblan, K. S.; Huber, H. E.; Graham, S. L.; Hartman, G. D.; Huff, J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 2107-2108
- 6.- Tao, Z. F.; Le-Wang, L.; Stewart, K. D.; Chen, Z.; Gu, W.; Bui, M. H.; Mertha, P.; Zhang, H.; Kovar, P.; Johnson, E.; Park, C.; Judge, R.; Rosenberg, S.; Sowin, T.; Lin, N. H., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1514-1527
- 7.- Anastas, P.; Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312
- 8.- Cursons, A. D.; Constable, D. J. C.; Mortimer, D. N.; Cunningham, V. L., *Green Chem.*, **2001**, 3, 1-6
- 9.- Goswami, S.; Kumar, A.; Mukherjee, R.; Janit, M.K., *Asian J. Chem.*, **1999**, 11, 687-693
- 10.- Fan, Q.; Dai, J.; Wang, T.; Kuttner, J.; Hilt, G.; Gottfried, J. M.; Zhu, J., *ACS Nano*, **2016**, 10, 3747-3754

- 11.- Fan, Q.; Wang, C.; Han, Y.; Zhu, J.; Kuttner, J.; Hilt, G.; Gottfried, J. M., *ACS Nano*, **2014**, 8, 709–718
- 12.- Tan, L.; Pagni, R.; Kabalka, G.; Hillmyer M.; Woosley, J., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7709-7712
- 13.- Korbach, S.; Lohr, W.; Vogtle, F. J., *Chem. Res. (S)*, **1981**, 314
- 14.- Martí, V.; Mrituanjay, D.; Pandey, M.; Burguete, I.; Santiag, V., *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 8736–8834
- 15.- Dalla, A.; Mandolini, L.; Masci, B., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3923-3925
- 16.-Böckmann, K., *Dissertation Univ. Bonn*, **1980**, 18
- 17.- Hammerschmidt, E.; Vögtle, F., *Chem. Res.*, **1980**, 192, 2776-2784
- 18.- Adams, R.; Whitehill, L. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 2073-2078
- 19.- Rossa, L.; Vögtle, F., *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 459-466
- 20.- Sakamoto, K.; Oki, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, 46, 270-275
- 21.- Overmann, L. E., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 4214-4218
- 22.- Stetter, H.; Marx, L., *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 677-680
- 23.- Kondo, H.; Okamoto, H.; Jun-ichi K.; Sunamoto, J., *J. C. S. Perkin I*, **1981**, 3125-3128
- 24.- Peter, K.; Norbert Sendhoff, H.B.; Mekelburger, F. V., Chapter Macrocycles. *Vol 161*. Of the series Topics in Current Chemistry, **2005**, 1-36
- 25.- Evan, P.; Shing, P.; Chou J., *Org. Chem.* **1981**, 46, 860-863
- 26.- Stetter, H.; Marx-Moll, L., *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 677-680
- 27.- Ruggli, P., *Liebigs Ann. Chem.*, **1912**, 392, 92-100

10.1. HONGOS LEVADURIFORMES

10.1.1. *Candida albicans*

Candida albicans es uno de los 200 organismos del género *Candida*.¹⁻³

En el año de 1839 Langenbeck descubrió el microorganismo del muguet (*Candida albicans*), observándolas en forma de placas en las membranas mucosas de la boca y de otros órganos en cadáveres al momento de las autopsias.

La *C. albicans* pertenece al Reino de los hongos imperfectos. Figura 10.1.

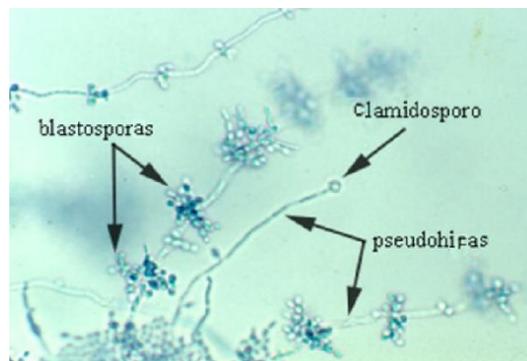
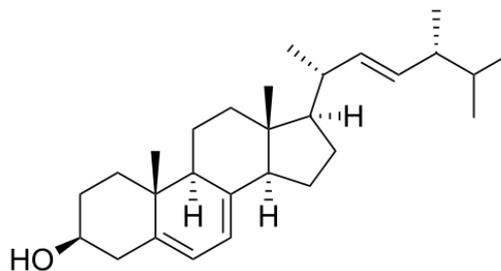


Figura 10.1. Morfología de un hongo imperfecto (*Candida albicans*).

10.1.1.1. Membrana plasmática

La membrana plasmática de *C. albicans* en lugar de contener colesterol, contiene principalmente ergosterol. El ergosterol le sirve para modular la fluidez de la membrana.⁴ Figura 10.2.



10.1.

Figura 10.2. Ergosterol

La expresión “oportunistas” se usa para referirse a un grupo de hongos que viven normalmente en humanos y que tienen la capacidad de aumentar en cantidad y transformarse en patógenos bajo determinadas condiciones del huésped, uno de los de mayor importancia en dermatología.⁵

10.1.1.2. Etiología

Sin embargo, de las aproximadamente 200 especies de *Candida*, son menos de 20 las especies asociadas a infecciones en mamíferos. La especie que con mayor frecuencia se relaciona con patologías cutáneas es *C. albicans*.⁶ Las especies de *Candida* son habitantes normales de la mucosa alimentaria, respiratoria superior y genital de los mamíferos y llegan a causar infecciones oportunistas de la piel, las áreas mucocutáneas y el conducto auditivo externo.⁷

10.1.1.3. Patogenia

Una vez que estas levaduras se encuentran dentro del organismo, la diseminación de la infección se correlaciona con la inmunocompetencia y la función de los neutrófilos. Las especies de *Candida* producen proteinasas ácidas, queratinasas (degradan el estrato córneo) y fosfolipasas (penetran los tejidos).⁷

10.1.1.4. Factores de virulencia

Son muchos los factores que contribuyen a la virulencia de *C. albicans*. Las adhesinas que se localizan en la superficie celular promueven la unión y posiblemente la penetración al tejido del hospedador. Las proteinasas, lipasas y fosfolipasas secretadas proporcionan los nutrientes que la célula necesita y promueven la invasión. Las transiciones morfológicas entre levaduras y pseudohifas o hifas promueven la diseminación y penetración de las células de *C. albicans*. Un factor más es la formación de biopelículas.⁸

10.1.2. Mecanismo de acción de los azoles

En la Figura 10.3, se muestra un esquema general del mecanismo de acción de los derivados azólicos.

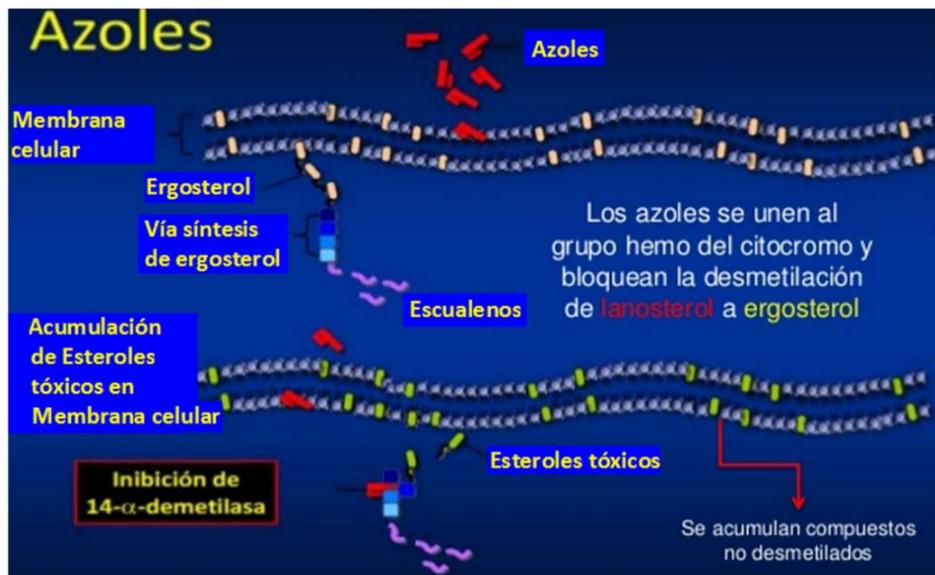


Figura 10.3. Mecanismo de acción de los fármacos mencionados anteriormente.

10.2. BACTERIAS

10.2.1. *Staphylococcus aureus*

10.2.1.1. Patogenia

El *Staphylococcus aureus* puede producir una variedad de procesos infecciosos que van desde las infecciones cutáneas, relativamente benignas, hasta enfermedades sistémicas potencialmente fatales. Las infecciones cutáneas incluyen foliculitis simple y el impétigo (infección superficial de la piel en niños).⁹ Es un agente de gran relevancia intrahospitalaria, donde ha adquirido resistencia a la oxacilina. La contaminación intrahospitalaria se lleva a cabo a través de las manos del personal a cargo.

10.2.1.2. Factores de virulencia

Los factores de virulencia que presenta *S. aureus*, pueden ser productos extracelulares o propios de la célula bacteriana:

- 1.- Lipasas. Degradan los ácidos grasos presentes en los tejidos cutáneos sanos.
- 2.- Enterotoxinas. Proteínas relativamente estables al calor y resistentes a enzimas proteolíticas. La proteína A y la enterotoxina C, regulan las moléculas de adhesión a los queratinocitos y facilitan la adherencia de las bacterias.

3.- Proteína A. Localizada en la superficie de la pared bacteriana, se une a la región Fc de la IgG, inactivándola.

4.- Penicilinasas o β -lactamasas. Enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico presente en la estructura molecular de las penicilinas.

10.2.1.3. Resistencia

Tiene resistencia a los antibióticos β -lactámicos mediada por las enzimas (penicilasas o β -lactamasas), también a la meticilina, conferida por una proteína de unión a la penicilina (PBP),¹⁰ y resistencia a la vancomicina, mediada por alteraciones en la pared celular que atrapan el antibiótico antes de llegar al sitio de acción.¹¹ En la Figura 10.4. se muestra la estructura morfológica del *S. aureus*.

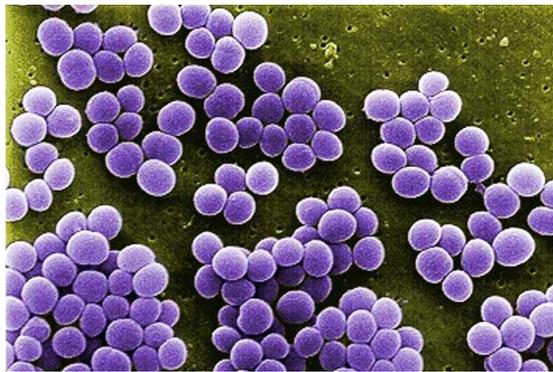


Figura 10.4. Morfología del *S. aureus*.

10.2.2. *Escherichia coli*

10.2.2.1. Patogenicidad

La *Escherichia coli* (*E. coli*) forma parte de la flora normal del intestino del ser humano y los animales de sangre caliente.⁹ *E. coli* es la especie bacteriana más comúnmente recuperada en los laboratorios clínicos y ha sido relacionada con enfermedades infecciosas e involucradas en sepsis inducido por endotoxinas. Las infecciones del tracto urinario y de las heridas, la neumonía en pacientes hospitalizados inmunosuprimidos y las meningitis en los neonatos, son otras formas comunes de infección causada por *E. coli*.¹²

10.2.2.2. Factores de virulencia

- Toxinas. LPS, Shiga, LT, ST.
- Plásmido transmisible
- Adhesinas. Capacidad para unirse con los antígenos P del grupo sanguíneo humano y adhesina X.
- Hemolisina
- Bacteriocinas
- Intercambio genético por transducción y conjugación.¹³

10.2.2.3. Resistencia a los antimicrobianos

La resistencia bacteriana está dada principalmente a la ampicilina, eritromicina, penicilina y trimetropim-sulfametoxazol¹⁴ por betalactamasas y genes que codifican formas mutantes de la enzima blanca en el caso de la trimetropim.¹⁵

La evolución de las cepas resistentes es un fenómeno natural que ocurre cuando los microorganismos se ven expuestos a fármacos antimicrobianos, y es posible un intercambio de características de resistencia entre ciertos tipos de bacterias. El uso inapropiado de medicamentos antimicrobianos acelera ese fenómeno natural.¹⁶ En la Figura 10.5. se muestra la estructura morfológica del *E. coli*.

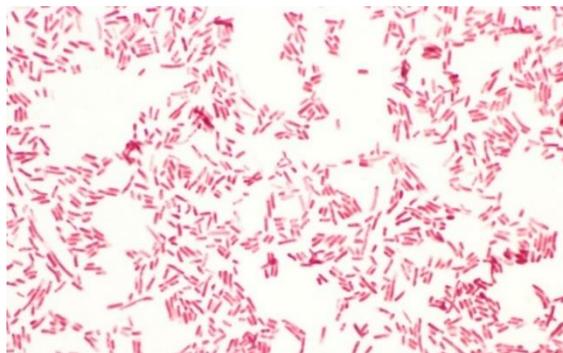


Figura 10.5. Morfología del *Escherichia coli*.

10.3. PARTE BIOLÓGICA PARA MICROORGANISMOS

10.3.1. Metodología experimental

10.3.1.1. Material y equipo

10.3.1.1.1. Microorganismos: Se empleó una cepa de *Candida albicans* (ATCC 10231), *Escherichia coli* ATCC 8739 y *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, obtenidas del cepario del Laboratorio 6 de microbiología, en la Unidad de Investigación Multidisciplinaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Procedimiento General. Se preparó un inóculo bacteriano a partir del cultivo de *C. albicans* agar SDA (Sabouraud Dextrose Agar), *E. coli* y *S. aureus* en medio líquido Agar Nutritivo, con un aproximado de 1.5×10^8 microorganismos viables por mL, ajustando la turbidez al 0.5 del Nefelómetro de McFarland y diluyendo con solución salina fisiológica estéril. Se realizó la siembra a partir del inóculo en placas de medio sólido Agar Mueller-Hinton; se colocaron posteriormente los discos impregnados con los compuestos a evaluar y con las referencias de miconazol (para levaduras) y trimetoprim-sulfametoxazol (para bacterias) sobre la superficie del agar con pinzas estériles; con éstas, se presionaron suavemente los discos sobre el agar para asegurar un contacto uniforme. Se colocaron tres discos del compuesto orgánico en estudio y uno más de DMSO, como control negativo, manteniendo un espacio uniforme entre discos para que puedan ser debidamente apreciadas. Se incubaron las cajas a 37 °C durante 24 horas. Se realizó la lectura de los halos de inhibición, midiendo el diámetro de los halos formados con un vernier.

A partir de los resultados obtenidos se determinó el promedio de las medidas obtenidas para cada uno de los compuestos orgánicos evaluados. Se compararon los resultados obtenidos con los resultados obtenidos con miconazol y trimetoprim-sulfametoxazol utilizados como control positivo.

Para la siembra de hongos levaduriformes se utilizaron cajas Petri de 100 mm de diámetro. Para las diluciones se utilizaron micropipetas de 1, 10, 100 y 1000 μ L todas marca Rainin. Todas las manipulaciones se realizaron en campana de flujo laminar marca Figursa modelo CFV-120. Para el cultivo de *C. albicans* se utilizó Agar Dextrosa-Sabouraud (SDA) marca BIOXON-Becton Dickinson de México (De la técnica descrita en el marbete de 65g para 1 Litro de agua, se hacen los cálculos necesarios para la cantidad que se requiera en el momento).

Los discos empleados se hicieron a partir de papel Whatman #5, de 5 mm de diámetro. Se realizó la siembra de un inóculo de concentración 0.5 Mc.Farland en Agar Mueller Hinton. Para la disolución de los compuestos sintetizados, así como de los antimicóticos utilizados se empleó DMSO marca Fermont al 99.9%, y un agitador eléctrico marca Vortex-Genie 2. Para la preparación de la solución salina fisiológica (NaCl 0.85%). Se usó cloruro de sodio QP. Marca REPROQUIFIN.

10.3.1.1.2. Bacterias y hongo levaduriforme

Aunque la concentración de los compuestos a evaluar fue de 4 mg/10 μ L, una concentración elevada, solo algunos compuestos mostraron buena actividad comparada con los controles positivos de *S. aureus* (ampicilina), *E. coli* (trimetoprim-sulfametoxazol), *C. albicans* (miconazol). Analizando los resultados, se observó que la actividad sobre *E. coli*, solo los compuestos **5.81** y **5.93** resultaron tener una actividad semejante al control positivo empleado. Se observa que el compuesto **5.81** tiene en la posición 5 del benzimidazol un hidrógeno, mientras que en el compuesto **5.81** está presente un grupo nitro, en contraste con el compuesto **5.93**, donde en la posición 5 del benzimidazol hay un grupo amino y en la posición 2 un fenilo sin sustituyentes, lo que podría sugerir que es ligeramente más activo cuando está presente el grupo amino, por lo que el grupo nitro de **5.81** es importante, pues pudiera tener interacción con algún sitio enzimático o proteico propios de la *E. coli*.

En la evaluación sobre la bacteria *S. aureus* se encontró que el compuesto **5.77**, con un halo de inhibición de 40 mm, fue el más activo, el cual tiene un grupo amino en la posición 3 del grupo fenilo unido a la posición 2 del benzimidazol, lo que puede indicar que el grupo amino en esta posición interacciona con algún residuo de aminoácido haciendo que su actividad aumente; mientras que los compuestos **5.72** y **5.81** que tienen valores muy similares de 33 mm en su halo de inhibición vs 25 mm de la ampicilina usada como control positivo, se observa que la presencia de un grupo nitro en la posición 9 es importante para dicha actividad, y para el compuesto **5.81**, que también tuvo actividad sobre *E. coli*; y para los compuestos **5.92**, **5.75**, **5.74** y **5.81** resultaron con valores muy parecidos entre 25-27 mm en su halo de inhibición, donde estos últimos muestran que el grupo amino en posición 5 del anillo de benzimidazol es importante para semejar a las bases nitrogenadas de adenina y guanina. También el compuesto **5.103** mostró un halo de inhibición similar al **5.72** y **5.81**, conteniendo en la posición cinco un grupo etanolamino, lo cual puede indicar que el hecho de que la posición dos de este benzimidazol no tenga impedimento estérico, pues se sustituyó un fenilo por un hidrógeno, lo cual puede explicar parte de su actividad, pues el residuo de etanolamino puede interaccionar formando puentes de hidrógeno por medio de los grupos amino e hidroxilo presentes en la estructura de la molécula e interaccionar con residuos proteicos o enzimáticos presentes en la bacteria.

En la evaluación de los compuestos sobre *C. albicans* los compuestos **5.72** y **5.100** obtuvieron un halo de inhibición de 28 y 30 mm respectivamente, donde en el **5.76**, nuevamente se observa que hay un grupo amino presente en la posición 11 y un grupo fenilamino presente en la posición 5, en este último caso se podría sugerir que el grupo fenilamino tendría una interacción π - π entre dicho fenilo con algún otro residuo ya sea de alguna enzima o aminoácido o bien, actuando como un agente intercalante en el DNA. También, este compuesto mostró actividad similar el compuesto **5.81** con respecto a la ampicilina.

De la misma manera resultaron activos los compuestos **5.50**, **5.52** y **5.58**, mostrando un halo de inhibición de 40 mm, el doble presentado por el miconazol usado como control positivo, lo que deja ver que estas últimas estructuras son más activas quizá porque al tener presentes grupos éster, amido y ácido carboxílico en la cadena alifática y un grupo atractor de electrones y otro donador como es el grupo NO_2 y NH_2 , respectivamente, aunque se podrían sustituir estos grupos funcionales por otros, para encontrar una serie de moléculas activas para este tipo de estructuras, donde pueda haber una mayor interacción con los residuos proteicos y/o de alguna enzima presente en la levadura o bien haciéndolos más liposolubles y teniendo un mecanismo de acción diferente al de los benzimidazoles, los cuales actúan inhibiendo la enzima alfa-14-metilasa, que es importante para la formación del ergosterol que forma parte de la pared celular de la *C. albicans*.

Se observa que el compuesto **5.81** fue activo para los tres microorganismos, lo cual deja ver que esta estructura con más modificaciones estructurales, aparte de las aquí mostradas, podría servir como referencia para agregar otros grupos funcionales en diversas posiciones del anillo de benzimidazol para hacerlo más efectivo de lo que se muestran en estos resultados preliminares. Los resultados obtenidos para los compuestos evaluados, se muestran en las Tablas 10.1-10.5.

Tabla 10.1. Resultados más sobresalientes en la evaluación sobre *C. albicans*, *E. coli* y *S.aureus*

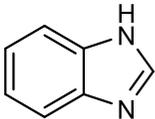
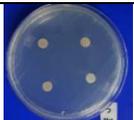
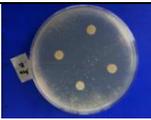
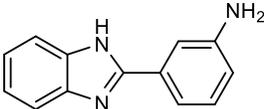
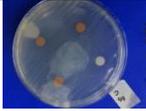
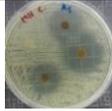
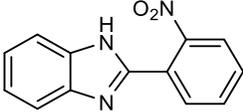
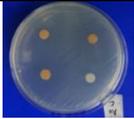
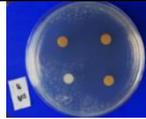
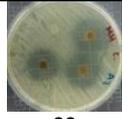
Compuesto	Estructura	Grupo A		
		Halo de Inhibición (mm)		
		<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
5.72		 28.3	 21	 32
5.80		 9.6	 15	 40
5.81		 20.6	 30	 33

Tabla 10.2. Evaluación sobre *C. albicans*, *E. coli* y *S.aureus* con todos los compuestos sintetizados

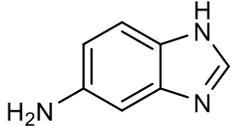
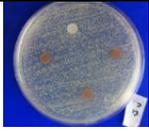
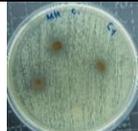
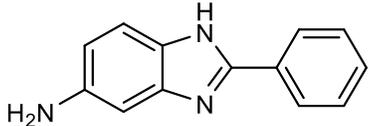
Grupo C				
Compuesto	Estructura	Halo de Inhibición (mm)		
		<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
5.92		 SIN	 29	 18
5.93		 16.6	 31	 18

Tabla 10.3. Evaluación sobre *C. albicans*, *E. coli* y *S.aureus* con todos los compuestos sintetizados

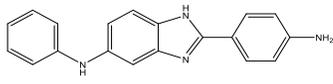
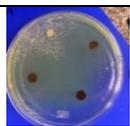
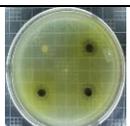
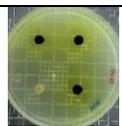
Grupo D				
Compuesto	Estructura	Halo de Inhibición (mm)		
		<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
5.100		 30	 13	 24

Tabla 10.4. Evaluación sobre *S.aureus* con todos los compuestos sintetizados

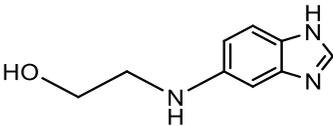
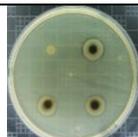
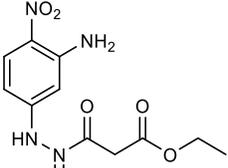
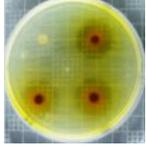
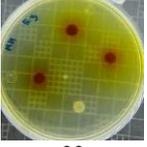
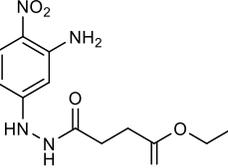
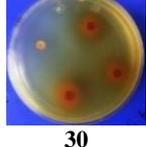
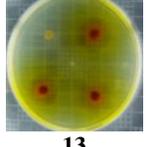
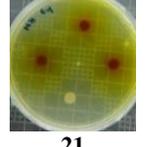
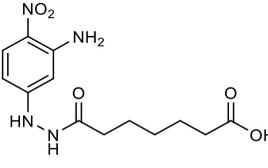
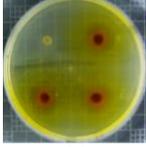
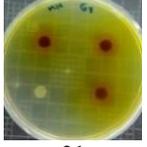
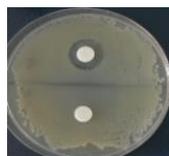
Grupo E				
Compuesto	Estructura	Halo de Inhibición (mm)		
		<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
5.103		 9.3	 15	 33

Tabla 10.5. Evaluación de *C. albicans*, *E. coli* y *S.aureus* con todos los compuestos sintetizados

Compuesto	Estructura	Halo de Inhibición (mm)		
		<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
5.50		 30	 16	 22
5.52		 30	 13	 21
5.58		 30	 14	 21

En la figura 10.6, se muestran los controles positivos contra *C. albicans*, *E. coli* y *S. aureus*



MICONAZOL (+) (20 mm)



TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (+) (25 mm)



AMPICILINA (+) (30 mm)

Figura 10.6. Controles positivos contra *C. albicans*, *E. coli* y *S. aureus*

10.4. EL CÁNCER COMO UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

El cáncer se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, ya que a pesar de los avances en investigación y tratamiento, anualmente fallecen más de seis millones de personas en el mundo.¹⁷ Además de afectar a personas de todas las edades, es la segunda causa de defunción en los países en desarrollo.¹⁸

La palabra cáncer es un término que se utiliza para designar distintas clases de enfermedades, las cuales manifiestan una proliferación celular anormal. En el cáncer las células proliferan a una tasa inapropiada para formar crecimientos conocidos como tumores (neoplasmas). Existen dos tipos de tumores dentro de la nomenclatura oncológica los benignos y los malignos. Los tumores benignos son formaciones autolimitadas, que no se extienden a otros tejidos (no causan metástasis), crecen en un sitio concreto. Por el contrario, las células de los tumores malignos continúan con la proliferación e invaden tejidos cercanos o se extienden a distintas partes del

cuerpo a través de la sangre o los vasos linfáticos; a este proceso se le llama metástasis, que induce la formación de nuevos tumores malignos.¹⁹

El cáncer puede definirse como una pérdida en la regulación metabólica, debido a alteraciones en el genoma que afecten la expresión o función de genes que controlan el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular.²⁰

En ocasiones, y debido tanto a causas exógenas como endógenas, los controles que regulan la multiplicación celular no funcionan adecuadamente y una célula empieza a proliferar continuamente. Cuando los descendientes de estas células heredan la tendencia a crecer sin responder a regulación alguna, el resultado es un clon celular capaz de expandirse ilimitadamente. Finalmente, este clon de células no deseadas puede formar una masa llamada tumor.²¹

10.4.1. Tratamiento para el cáncer

Los fármacos antitumorales pueden clasificarse como específicos del ciclo celular (ECC) y no específicos del ciclo celular (NECC). Los fármacos ECC han probado ser más eficaces en las neoplasias hematológicas y en los tumores en los cuales una proporción relativamente grande de las células está proliferando. Los medicamentos NECC (muchos de los cuales se fijan al ADN y dañan a esta macromolécula) son efectivos en los “tumores sólidos” que tienen una tasa baja de crecimiento.²² Originalmente se buscaban compuestos que inhibían la proliferación celular en forma inespecífica, posteriormente se buscaron agentes que actuaran selectivamente sobre los blancos celulares más específicos. En los últimos 50 años, el estudio de las acciones de los agentes antineoplásicos en el ciclo celular, ha permitido avanzar considerablemente en el conocimiento del funcionamiento celular tumoral.²³

10.4.2 Búsqueda de nuevos fármacos para el cáncer

La incidencia del cáncer en la población mundial va en aumento, por lo que es necesaria una búsqueda de medicamentos con actividad citotóxica y con menos reacciones adversas. La puesta en el mercado de un nuevo medicamento precisa cubrir una nueva serie de etapas que de forma esquemática podrían resumirse en:²⁴

- a. Búsqueda de modelo
- b. Manipulación del modelo
- c. Determinación de formas farmacéuticas y dosificación.

La búsqueda de modelos o “cabeza de serie” supone encontrar una actividad biológica nueva en un compuesto químico. Se trata de encontrar nuevas estructuras que puedan servir como punto de partida para su modificación estructural, ante el hecho de que el nuevo compuesto pueda mejorarse.²⁴

Puesto que existe una gran probabilidad de que una molécula obtenida por modificación de otra con actividad conocida presente propiedades útiles, el método de variación estructural es más racional y productivo que los análisis de compuestos naturales o de síntesis seleccionados al azar. La modificación estructural presenta ventajas de tipo económico, ya que tanto los métodos de síntesis como los de ensayos farmacológicos de los análogos serán similares a los compuestos de referencia.

10.5 LÍNEAS CELULARES CANCERÍGENAS

10.5.1. HeLa:

Células de adenocarcinoma de cérvix que fueron aisladas de una paciente de raza negra de 31 años de edad. Es la línea celular más ampliamente estudiada de esta índole, tiene una forma de crecimiento adherente y posee la secuencia para el virus del papiloma humano.

El linaje al cual pertenecen estas células deriva de una muestra de cáncer cérvico-uterino obtenida el 8 de febrero de 1951 de una paciente llamada Henrietta Lacks (de allí el acrónimo He{nrietta} La{cks}) quien falleció el 4 de octubre de ese mismo año debido al cáncer. A diferencia de las células no cancerosas, las células HeLa pueden cultivarse en el laboratorio constantemente, de ahí que se haga referencia a ellas como "células inmortales". Esta fue la primera línea celular humana que probó ser exitosa al ser cultivada *in vitro*.²⁵

Las células HeLa son llamadas "inmortales" ya que pueden dividirse un número ilimitado de veces en un cultivo de laboratorio si las condiciones fundamentales para la supervivencia de las células se cumplen, es decir, si son mantenidas y sostenidas en un ambiente adecuado. Hay muchas cepas de células HeLa que continúan evolucionando a través de su crecimiento en diversos cultivos celulares, sin embargo, todas las células HeLa descienden de las mismas células tumorales obtenidas de Lacks.²⁶ En la Figura 10.7., 10.8. se muestran algunas células HeLa teñidas con un agente intercalante conocido como Hoechst 33258.

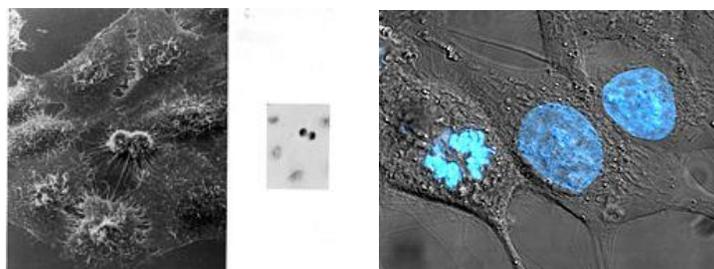


Figura 10.7. Células HeLa en mitosis vistas al microscopio electrónico. Células HeLa teñidas con Hoechst 33258.

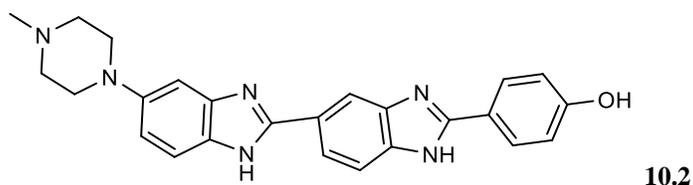


Figura 10.8. Bisbenzimidazol Hoechst 33258.

10.5.2 MCF7

El MCF-7 es una línea celular que se aisló por primera vez en 1970 del tejido mamario de una mujer caucásica de 69 años. Las células MCF-7 son útiles para estudios de cáncer de mama *in vitro* porque éstas incluyen la capacidad de procesar estrógenos, en forma de estradiol, a través de receptores de estrógenos en el citoplasma celular. Esto hace que la línea celular MCF-7 sea una línea celular de control positivo de receptor de estrógeno (ER). En la Figura 10.9. y 10.10. se muestran algunas células MCF7 teñidas con un agente intercalante conocido como Hoechst 332342.

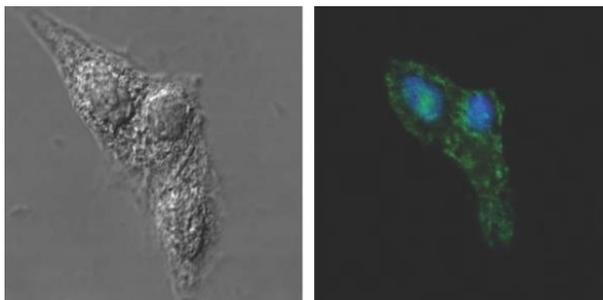


Figura 10.9. Célula MCF-7 sin tratamiento (izquierda) y b) célula MFC-7 teñida con Hoechst 33342.

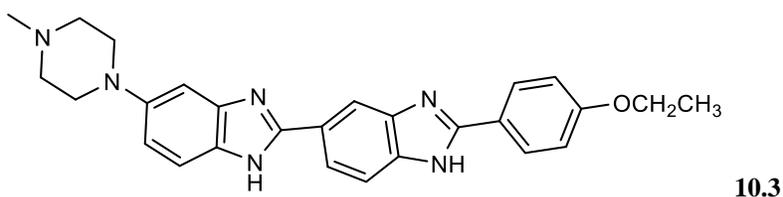


Figura 10.10. Hoechst 33342.

10.5.3. D54

Las hormonas esteroides sexuales son moléculas derivadas del colesterol que se sintetizan en diversos órganos como son las gónadas, las glándulas adrenales y el Sistema Nervioso Central (SNC). Las hormonas sexuales más importantes son los estrógenos, progestágenos y andrógenos, de los cuales los principales derivados activos son el estradiol, la progesterona y la testosterona.

Los tumores primarios del SNC conforman un grupo muy heterogéneo de tumores sólidos que surgen en distintas áreas del cerebro y tienen diferente potencial invasivo y las hormonas sexuales juegan un papel importante en el desarrollo de estos tumores.

10.5.3.1 Astrocitomas

Los astrocitomas derivan de células troncales cancerosas, representan el 75% de los tumores primarios más frecuentes y agresivos del SNC.²⁷⁻²⁹ La frecuencia de los astrocitomas entre hombres y mujeres es de 3:2, observada principalmente en los tumores de mayor evolución y están clasificados en cuatro grados (I-IV) de acuerdo con sus características histológicas. Los tumores de grado I son localizados y pueden ser eliminados por resección quirúrgica. Sin embargo, los astrocitomas de grados II y III presentan infiltración hacia el parénquima, por lo que se pueden volver mortales más rápidamente. Por último, los tumores de grado IV, también llamados glioblastomas, se les considera el tipo de glioma más agresivo, pues son letales en un lapso de 12 meses y son los más frecuentes, representando un 60% de todos los casos de astrocitomas. Estudios por inmunohistoquímica muestran que los astrocitomas de grados III y IV expresan el receptor intracelular en mayor proporción que los de grados I y II. En líneas celulares de astrocitomas se ha encontrado una expresión diferencial de las isoformas del receptor intracelular en la línea D54 (grado IV). Hasta el momento sólo hay tratamiento de control, pero no hay cura para ello, por eso se investigan nuevas líneas de investigación para su cura preferentemente.

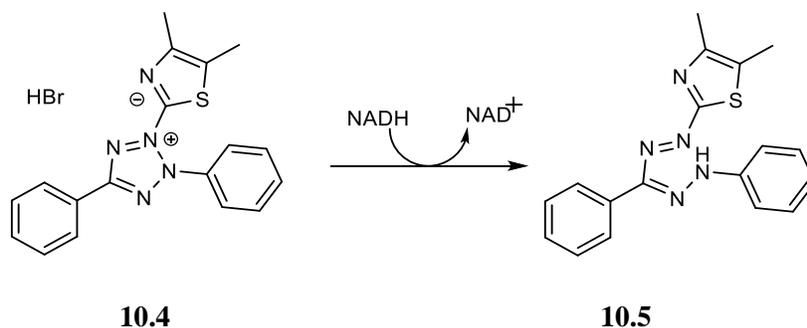
10.6. PARTE BIOLÓGICA PARA LINEAS CELULARES

10.6.1. Metodología experimental

10.6.1.1. Material y equipo

10.6.1.1.1 Ensayo de reducción de MTT

La técnica del MTT se basa en la capacidad de las células viables de reducir el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) soluble en agua y de color amarillo a un compuesto insoluble en agua de color púrpura (formazán del MTT), esta reducción es producida principalmente por la acción de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa,³⁰ por lo que la cantidad de formazán generado es debido a la reducción de células viables, es decir, el color púrpura generado es directamente proporcional a la viabilidad celular y el cual se lee a 570 nm en un lector de microplacas. De esta manera la inhibición de la proliferación celular puede determinarse de forma indirecta al evaluar la viabilidad celular por este método, Esquema 10.1.



Esquema 10.1. Reducción del MTT. La reducción se lleva a cabo en el anillo tetrazolio el cual se abre y la amina cuaternaria se modifica a una amina terciaria.²²

Los efectos de los nuevos compuestos derivados del benzimidazol en las líneas celulares D54, HeLa y MCF7 fueron analizados mediante el ensayo de MTT, basándose en la descripción de Mossman³¹ y Carmaichel.³²

Cada uno de los cultivos de las líneas celulares fueron incubados en placas de 96 pozos por 24 h con un número inicial de 7000 células por pozo, en un volumen de 200 μL de medio de cultivo D-MEM (medio mínimo esencial modificado) por Dulbecco, Invitrogen Carlsbad C.A USA). Después de las 24 h los cultivos fueron tratados con soluciones de diferentes concentraciones, cada una a un volumen de 50 μL (stocks) de cada uno de los compuestos a evaluar, disueltos en DMSO (Sigma-Aldrich St Louis, Mo). Cada uno de los pozos contenían las concentraciones finales de 0.1, 1.0, 10, 20, 40, 80 y 120 μM para cada uno de los compuestos a evaluar, usando un vehículo de control (DMSO 0.4%); al final de las 48 h de exposición a los compuestos, a las células se les determinó la viabilidad celular añadiendo a cada uno de los pozos 20 μL de 2.5 mg/mL de MTT en una solución buffer de fosfatos y se incubó durante 4 h más; después, todo el contenido del pozo fue removido y el precipitado formado por la reducción del MTT fue disuelto con 250 μL de DMSO. La absorbancia de la solución fue medida a 570 nm. En los compuestos que mostraron inhibición mayor al 50% de viabilidad, se le determinó su IC_{50} a partir de una interpolación la cual resultó ser obtenida mediante una correlación no lineal usando GraphPad Prism 6.0.

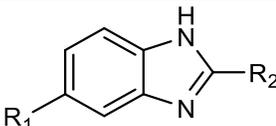
10.7. RESULTDOS Y DISCUSIÓN

Algunos de los nuevos derivados de benzimidazol fueron evaluados sobre las líneas celulares Hela, MCF-7 y D54, por los ensayos de MTT. Los resultados de IC_{50} (Tabla 8.64), muestran que los compuestos **5.36**, **5.61** y **5.60** que tienen en la posición cinco de su estructura el grupo fenilamino, poseen el mejor efecto antiproliferativo; el compuesto **5.60** presentó la actividad principal con una IC_{50} de 20,3, 87,3 y 59,9 μM en las células HeLa, MCF-7 y D54, respectivamente. El compuesto **5.61** exhibió una IC_{50} de 87,4, de 102, y de 88,8 μM en las células HeLa, MCF-7 y D54 respectivamente, mientras que el compuesto **5.36** exhibió solamente una IC_{50} de 76,2 μM en las células MCF-7 puesto que en Hela y D54 no se encontraron efectos en las concentraciones evaluadas. En contraste,

los compuestos **5.34**, **5.33**, **5.64** y **5.63** que tienen el grupo etanolamina en la posición 5 de benzimidazol no presentaron una actividad antiproliferativa. Curiosamente, el compuesto **5.37** con grupo fenilamino en la posición 5 no tuvo actividad antiproliferativa (Tabla 10.5.). Lo mismo ocurrió en los otros compuestos benzimidazólicos sintetizados que al no tener actividad no fueron presentados.

En los compuestos **5.60**, **5.61** y **5.36**, se observó que los valores de una IC₅₀ son mayores comparados con el control positivo. Con estos resultados, es factible proponer un cambio en la posición a los grupos ya presentes o bien agregar nuevos grupos funcionales a las estructuras que tuvieron actividad para poder obtener resultados más favorables con estos cambios.

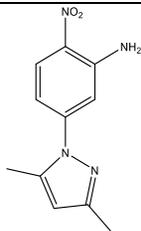
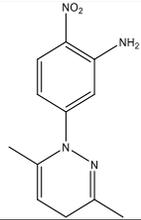
Tabla 10.5. Resultados más sobresalientes en la evaluación citotóxica sobre las líneas celulares HeLa, MCF-7 y D54

Compuesto	 <p style="text-align: center;">Grupos R:</p>	IC ₅₀ (μM)		
		HeLa	MCF-7	D54
5.60	R ₁ 5-fenilamino, R ₂ 3,4-dimetoxifenilo	20.3±3.8	87.3±4.8	59.9±9.2
5.61	R ₁ 5-fenilamino, R ₂ 4- <i>N,N</i> -Dimetilaminofenilo	87.4±7.1	102±3.4	88.8±9.1
5.36	R ₁ 5-fenilamino, R ₂ 4-nitrofenilo	SA	SA	76.2±9.2
M-AMSA^a	6.34±1.35	10.23±2.99	12.8±3.09	9.63±2.82

^aM-AMSA, Amsacrina, usado como control positivo para la citotoxicidad. SA: Sin Actividad a las concentraciones utilizadas.

En la Tabla 10.6 se muestran los resultados obtenidos cuando los compuestos **5.46** y **5.48** fueron evaluados sobre las líneas celulares HeLa, MCF-7 y D54, los resultados de IC₅₀ muestran que estos compuestos presentan cierta actividad sobre las células D54, donde el compuesto **5.48** tuvo un valor de IC₅₀ mayor comparado con el control positivo, pero menor comparada con el compuesto **5.46**, mostrando con ello que el compuesto **5.48** posee el mejor efecto antiproliferativo, el resto de los compuestos de esta serie **5.50**, **5.52**, **5.54** y **5.56** no tuvieron actividad citotóxica alguna.

Tabla 10.6. Evaluación de los compuestos **5.46** y **5.48** sobre las líneas cancerígenas HeLa, MCF-7 y D54

Compuesto	HeLa	MCF-7	D54	
5.46	S. A	S.A	51.96±6.92	
5.48	S. A	S.A	36.21±4.1	
M-AMSA^a	6.34±1.35	10.23±2.99	12.8±3.09	9.63±2.82

^a M-AMSA, Amsacrina, usado como control positivo para la citotoxicidad. S.A. Sin actividad a las concentraciones utilizadas.

10.8. CONCLUSIONES

En la evaluación sobre benzimidazoles, se encontró que los benzimidazoles **5.81**, **5.92** y **5.93** tuvieron actividad sobre la cepa de *S. aureus* empleada, mientras que para la cepa de *E. coli* empleada los benzimidazoles **5.72**, **5.81**, **5.80** y **5.103** fueron los más activos superando al control positivo empleado. Mientras que para la cepa de *C. albicans*, ésta fue sensible a los compuestos **5.72**, **5.81**, **5.100**, **5.50**, **5.52** y **5.58**. Por lo tanto, estas pequeñas moléculas pueden llevar, después un estudio adicional, para identificar otros derivados de agentes bactericidas y fungicidas potenciales.

En cuanto a la actividad antiproliferativa, de los compuestos sintetizados, solo el compuesto **5.60**, mostró una actividad lo más cercana a la M-AMSA, el resto de los mismos no fue efectiva.

10.9. REFERENCIAS

- 1.- Vazquez, J. A.; Sobel, J. D., Candidiasis, In: Dismukes WE, Pappas, P.G., Ed. *Clinical Mycology*, New York, USA: Oxford University press, **2003**, 143-187
- 2.- Segal, E; Baum, G. L., *Pathogenic Yeasts and Yeast Infections* London, UK.: CRC Press, **1994**
- 3.- Sans-Blas, G; Calderone, R. A., *Pathogenic Fungi: host fungi interactions and emerging strategies for control* Wymondham, UK: Caister Academic press, **2004**
- 4.- Fotos, P. G.; Lilly, J. P., *Dermatol Clin*, **1996**, *14*, 273-280
- 5.- Gubelin, W.; De la Parra, R.; Giesen, L., *Rev. Med. Clin. Condes*, **2011**, *22*, 804-812

- 6.- Lopez, R., *Micología medica: Procedimientos para el Diagnostico de Laboratorio.*, 3a ed. Trillas, México, **2012**.
- 7.- Scott, D. W., Muller & Kirk's., *Small Animal Dermatology*, 6th ed. W. B. Saunders Co, Philadelphia, **2011**.
- 8.- Calderone, R. A.; Fonzi, W., *Trends in Microbiology*, **2001**, 9, 327-335
- 9.- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57271997000500002 Citado 22-02-18
- 10.- <http://www.scielo.org.ve/pdf/km/v38n1/art03.pdf> Citado 22-02-18
- 11.- <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v25n4/v25n4a18.pdf> Citado 22-02-18
- 12.- http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S000406222005000400009&script=sci_arttext Citado 22-02-18
- 13.- <http://es.slideshare.net/wao2008/escherichia-coli-presentation> Citado 22-02-18
- 14.- <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2014/rmd142e.pdf> Citado 22-02-18
- 15.- <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a13v28n4.pdf> Citado 22-02-18
- 16.- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/> Citado 22-02-18
- 17.- American Cancer Society, *Cancer facts and figures*, Atlanta, **2005**, Pp. 1-10
- 18.- Ochoa-Carrillo, Francisco Javier, La Sociedad Mexicana de Oncología, A. C., *En la lucha contra el cáncer*, **2006**, 5, Núm. 2
- 19.- Tamarin, R., *Principios de genética*, Editorial Reverté, S.A., **1996**, capítulo 15, Pp. 442-456
- 20.- Rivera, L., *Detección de la Actividad Antitumoral de Fármacos tipo heparán sulfato en líneas celulares tumorales*. Tesis profesional, Facultad de Química, U.N.A.M., **1995**
- 21.- Lodish, H.; Berk, A.; Zipursky, S.L.; Matsudaria, P.; Baltimore, D.; Darnell, J., *Biología Celular y Molecular*, Ed. Médica. Panamericana, Méx., **2003**, 4ª Ed., Cap. 24, Pp. 1054-1084
- 22.- Katzung, B., *Farmacología Básica y Clínica. Ed. Manual Moderno*, México, **2003**, 10ª Ed. Cap. 13, Pp. 1011-1049
- 23.- O'Connor, P., Fan, S., *Prog. Cell Cycle Res.*, **1996**, 2, 165-173
- 24.- Avendaño, L., *Introducción a la Química Farmacéutica*, 1ª Ed. Editorial Iberoamericana, Madrid, España, **1996**, Pp.33, 47-54 y 63
- 25.- Washington, H., *Emerge Magazine*, October, **1994**
- 26.- Sharrer, T., *The Scientist*, **2006**, 20, 22
- 27.- Louis, D. N. *Annu. Rev. Pathol.* **2006**, 1, 97-117
- 28.- Furnari, F. B.; Fenton, T.; Bachoo, R. M.; Mukasa, A.; Stommel, J. M.; Stegh, A.; Hahn, W. C.; Ligon, K. L.; Louis, D. N.; Brennan, C.; Chin, L.; DePinho, R. A.; Cavenee, W. K., *Genes Dev.* **2007**, 21, 2683-2710
- 29.- Ahmed, A. U.; Auffinger, B.; Lesniak, M. S., *Expert Rev. Neurother.* **2003**, 13, 545-555
- 30.- Lawrence, N.; Rennison, McGown, A.; Ducki, S.; Gul, L.; Hadfield, J.; Khan, N., *J. Com.Chem.*, **2000**, 3, 421-426
- 31.- Mosmann, T. J. *Immunol Methods.* **1983**, 65, 55-63
- 32.- Carmichael, J.; DeGraff, W. G.; Gazdar, A.F.; Minna, J. D.; Mitchell, J. B. *Cancer Res.* **1987**, 47, 936-942

11.1. CONCLUSIONES GENERALES

La acetilación de las aminas con la nueva irradiación simultánea de IR-US se alcanzó con éxito y de forma eficiente, ya que hubo conversión completa de los substratos a la acetanilida correspondiente y con tiempos más cortos de reacción que las otras energías fuentes empleadas y con excelentes rendimientos, de 90 a 98%. Esta metodología puede ser una buena alternativa en la síntesis orgánica, pero obviamente debe ser evaluada en más transformaciones químicas, con la identificación de parámetros óptimos para cada uno, y esto representa nuevos desafíos.

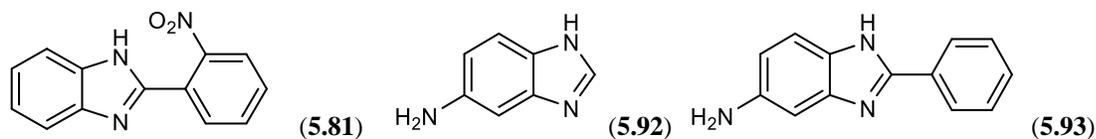
La metodología empleando microondas es la más eficiente para las reacciones de S_NAr , independientemente del halógeno que se emplee, ya que se ve la misma tendencia con los cuatro halógenos usados. Al emplear el de flúor, es donde se observaron los mejores resultados, usando cualquier fuente de energía, entre los diferentes halógenos tanto en la 5-fluoro-2-nitroacetanilida y 5-fluoro-2-nitroanilina. Así, el orden de reactividad de los diferentes nucleófilos fue: etanolamina >> hidrazina monoacetilada > anilina > fenilhidrazina, en términos generales, ya que hay algunas variantes dependiendo el tipo de energía empleada.

En la síntesis de benzimidazoles, los rendimientos obtenidos muestran dependencia al tiempo de exposición, por lo que el uso de energía térmica representa un enfoque inconveniente en términos de consumo de energía, costos de operación y rendimientos.

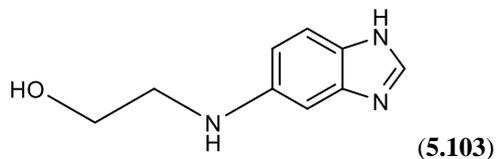
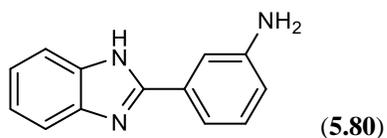
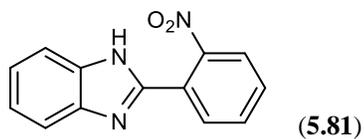
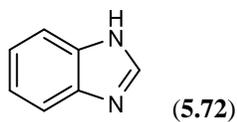
En la obtención de los derivados de **5.64** con los compuestos dicarbonílicos correspondientes, el empleo de energías alternativas es la mejor opción que el usar la energía térmica convencional, pues hay un menor gasto económico por reacción.

No se logró la síntesis de los sistemas triazaciclo empleando las diferentes fuentes de energía empleadas en el presente trabajo, ni con el empleo de la técnica de alta dilución. Sin embargo, fue posible obtener una serie de compuestos inesperados derivados del pirazol **5.46**, la piridazina **5.48** y cinco compuestos derivados de la hidrazida **5.50**, **5.52** **5.54** **5.56** **5.58**, como únicos productos en cada caso.

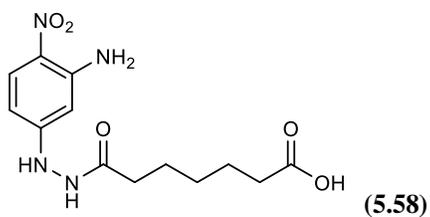
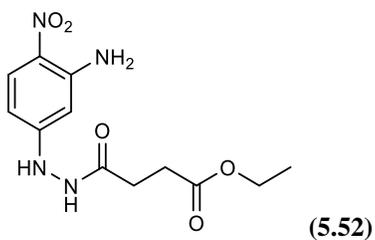
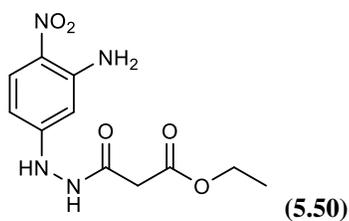
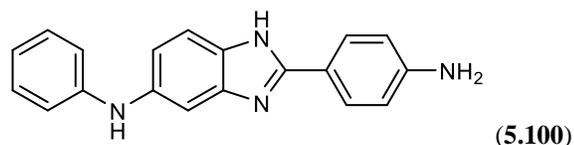
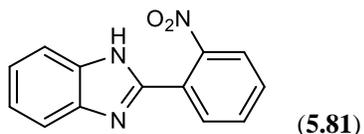
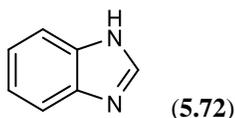
En la evaluación del efecto antimicrobiano los compuestos, **5.81** y **5.93**, fueron activos contra *E.coli*,



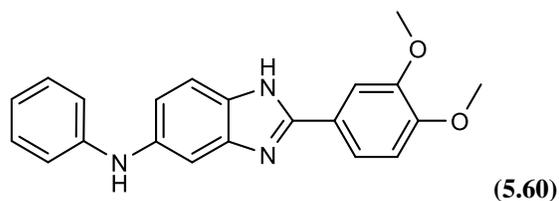
Mientras que los compuestos **5.100**, **5.81**, **5.72**, **5.103** resultaron ser los mejores contra *S. aureus*



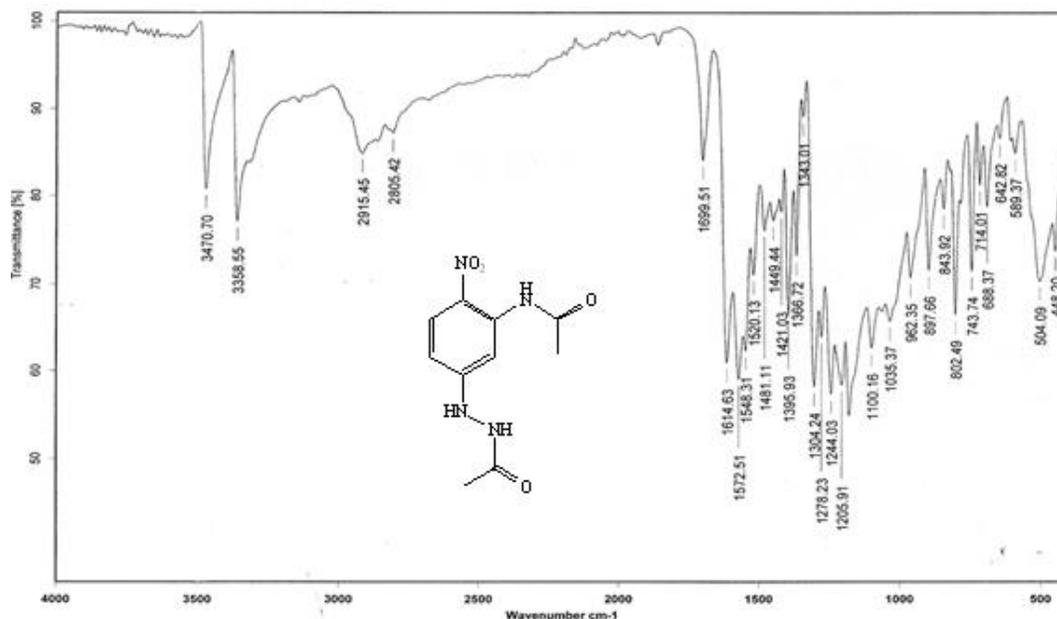
Finalmente **5.101**, **5.72**, **5.81** y **5.49**, **5.52**, **5.58** mostraron una actividad muy atractiva, igual o mayor, al del miconazol cuando se evaluaron contra *C. albicans*.



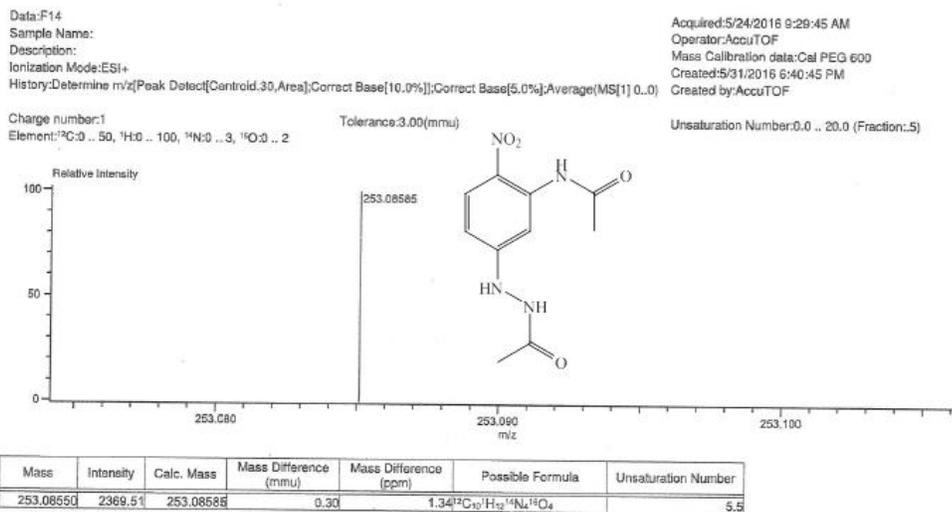
La actividad antiproliferativa de los compuestos sintetizados, muestra que solo **5.60**, mostro la actividad más cercana a la M-AMSA, el resto de los mismos no fue efectiva.



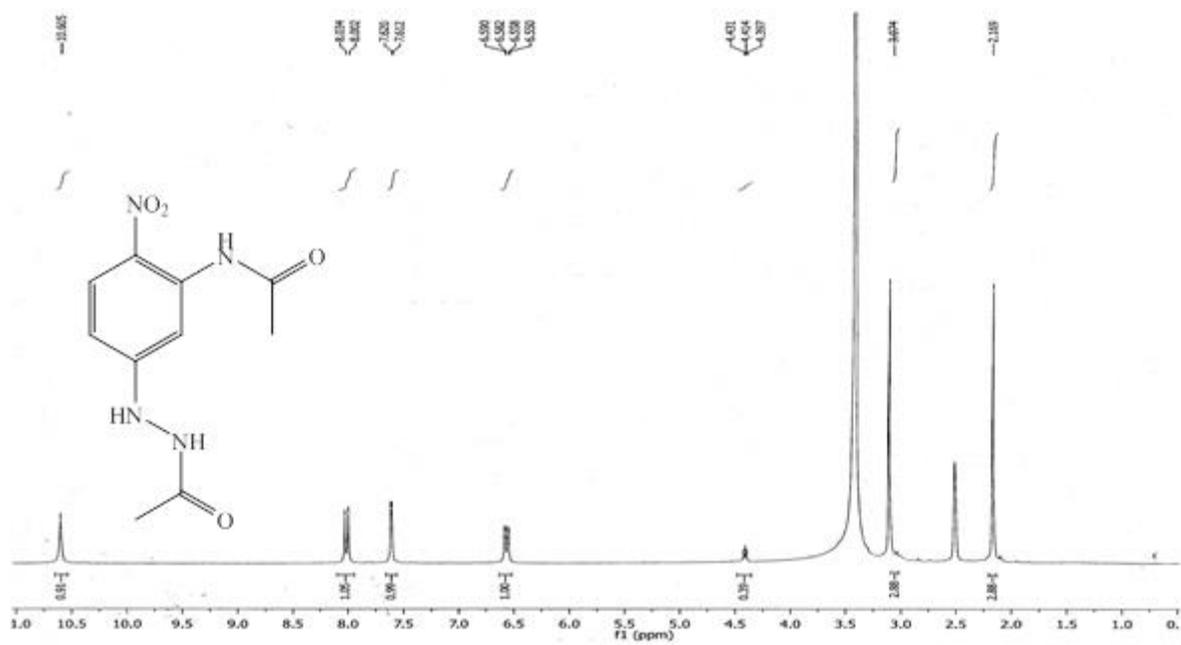
12.1. ANEXOS



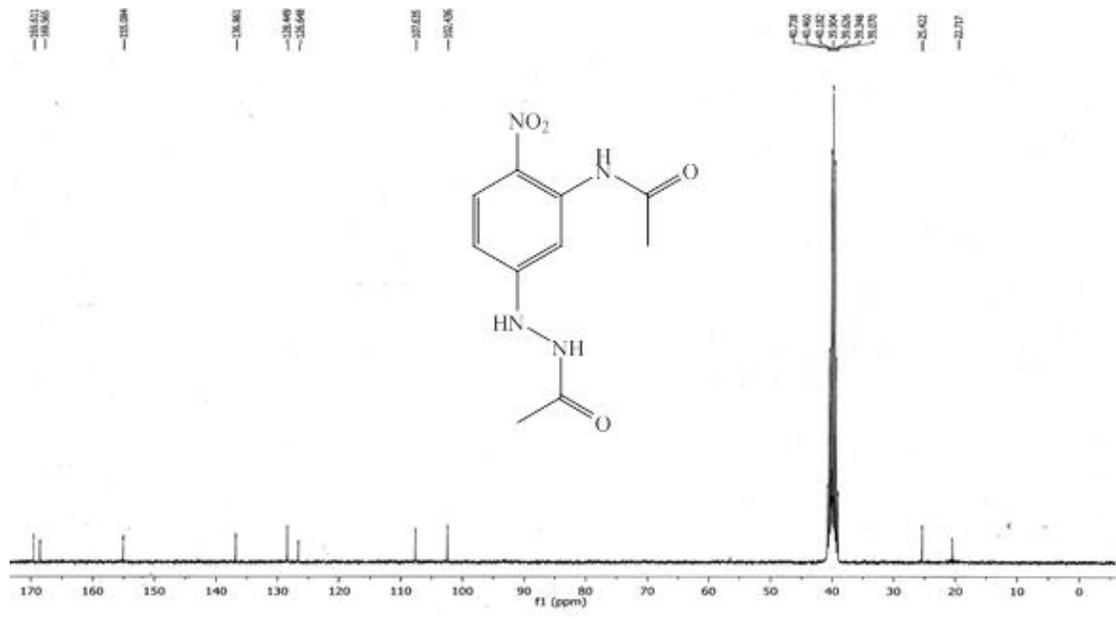
12.1. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida.



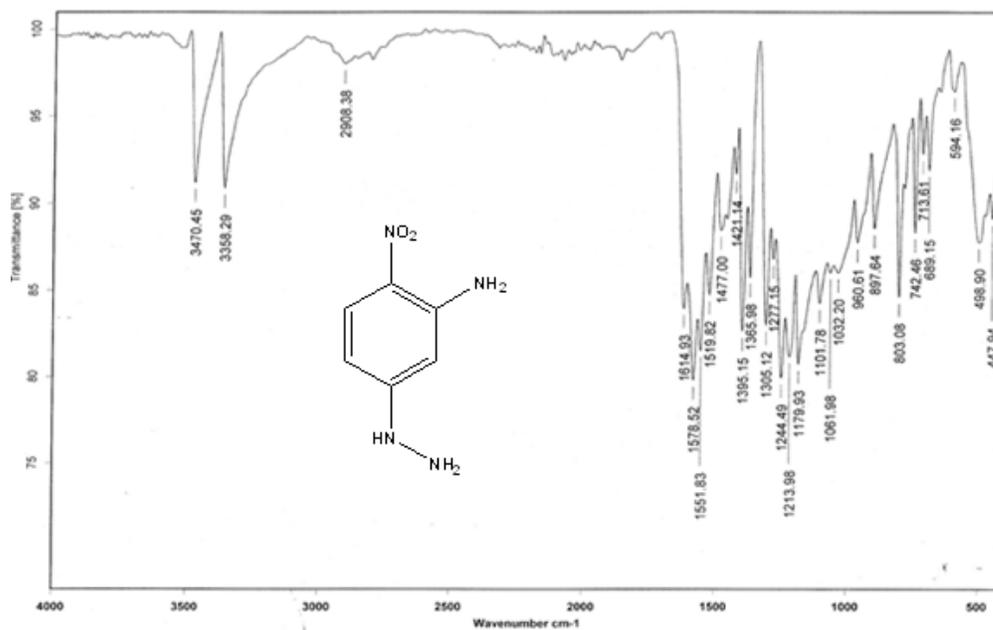
12.2. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida.



12.3. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO_{d6}), 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida.



12.4. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆), 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida.

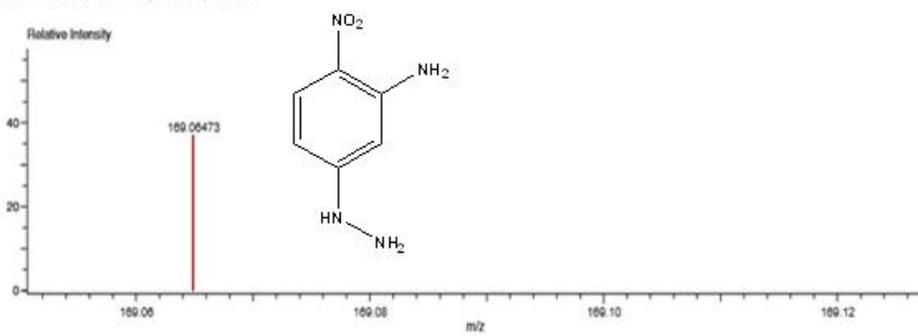


12.5. Espectro de infrarrojo, ATR, 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

Data:169
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.0)

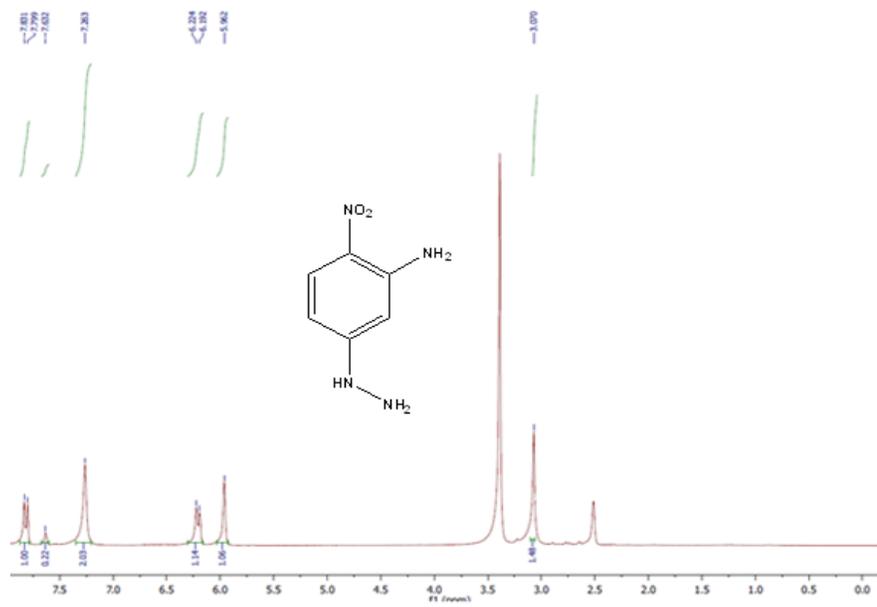
Acquired:2/26/2016 11:39:02 AM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:PEG600
 Created:3/10/2016 6:30:36 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C 0 . 50, ¹H 0 . 100, ¹⁴N 0 . 3, ¹⁶O 0 . 3
 Tolerance:3.00(mmu)
 Unsaturation Number:0.0 . 12.0 (Fraction:0)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
169.06473	751800.75	169.06451	0.22	1.31	¹² C ₆ ¹ H ₇ ¹⁴ N ₃ ¹⁶ O ₂	5.0

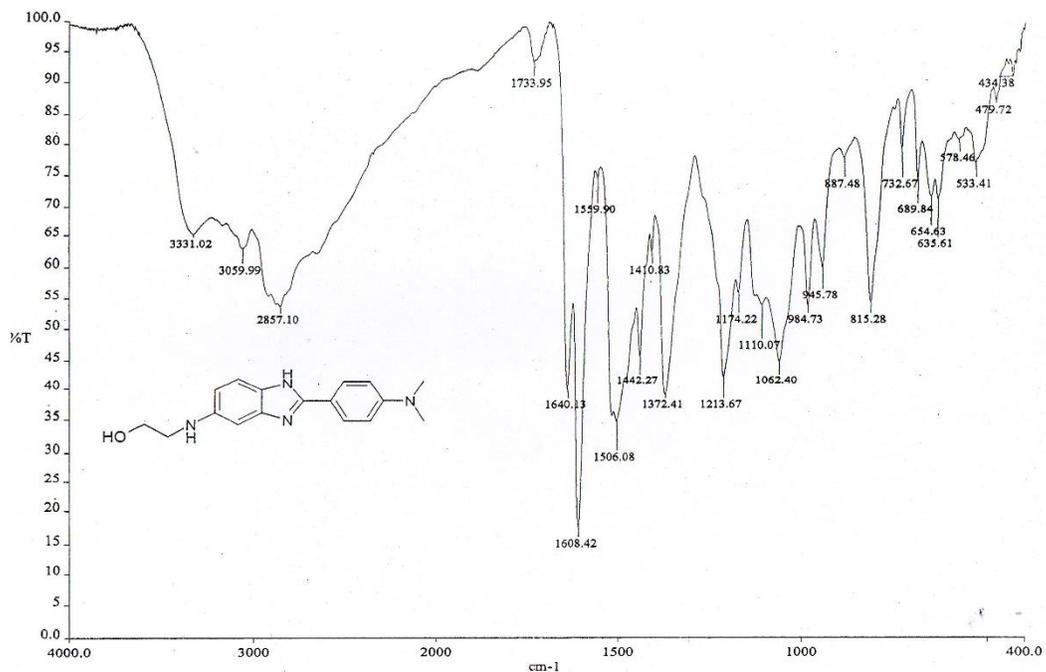
12.6. Espectro de masas, alta resolución, DART, 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.



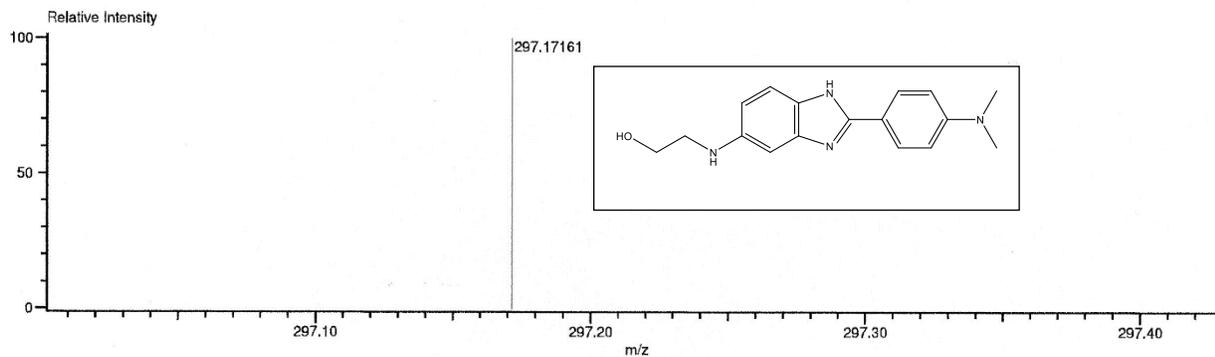
12.7. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.



12.8. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6), 3-amino-4-nitrofenilhidrazina.

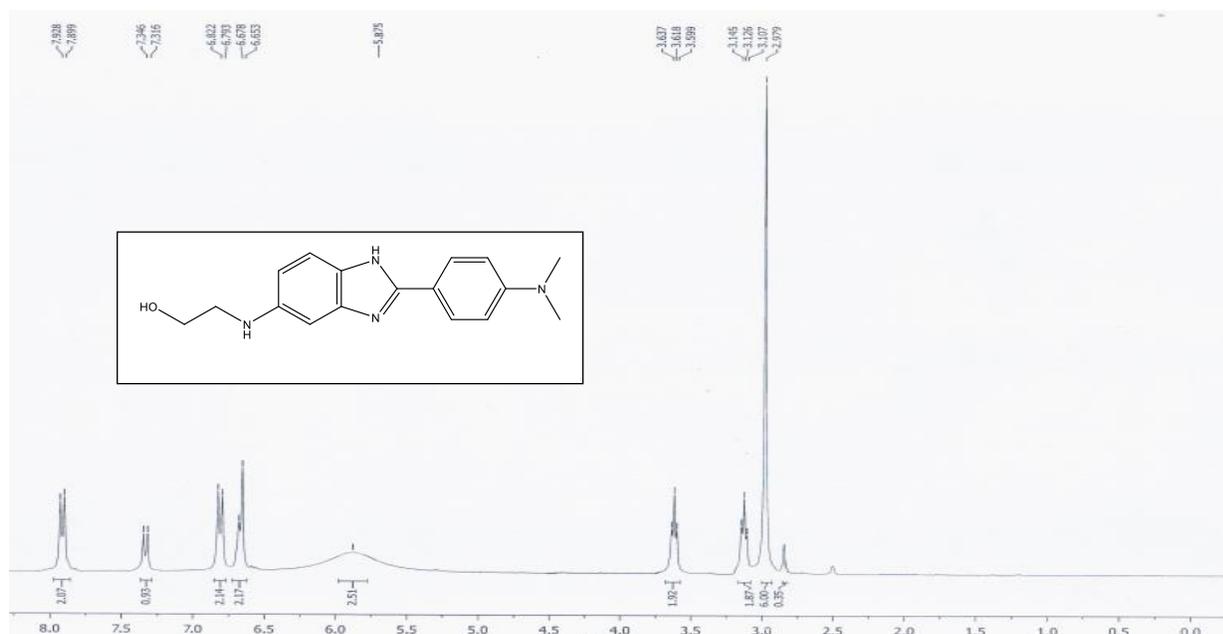


12.9. Espectro de infrarrojo, ATR, 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamno)-1H-benzimidazol.

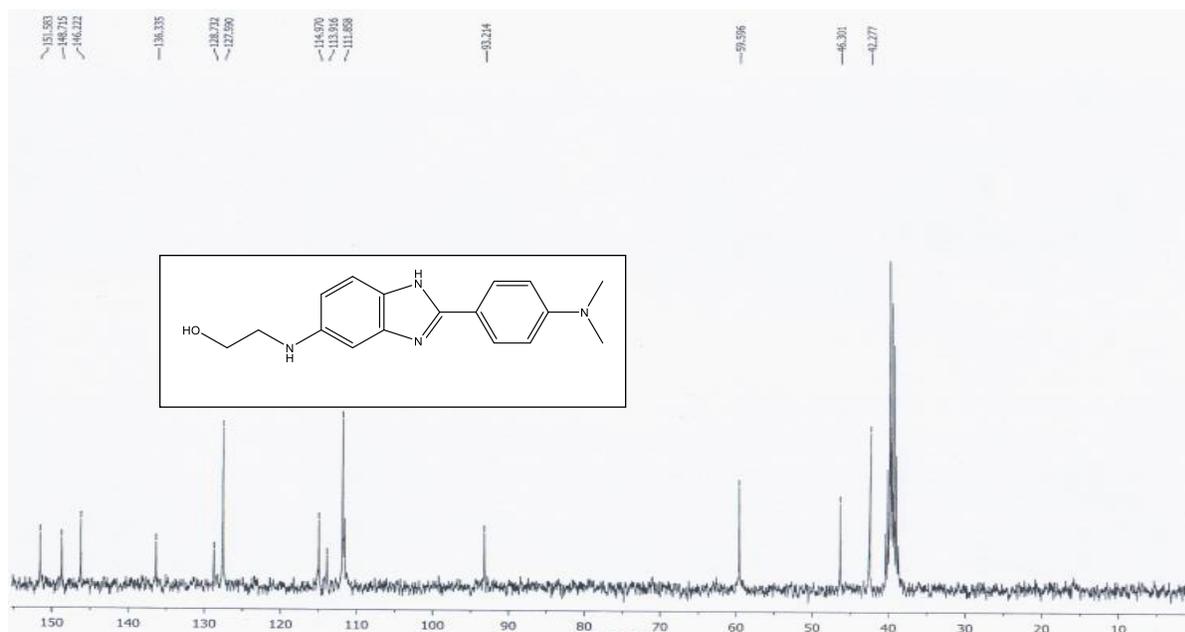


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
297.17161	27486.25	297.17154	0.07	0.25	¹² C ₁₇ ¹ H ₂₁ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₁	9.5

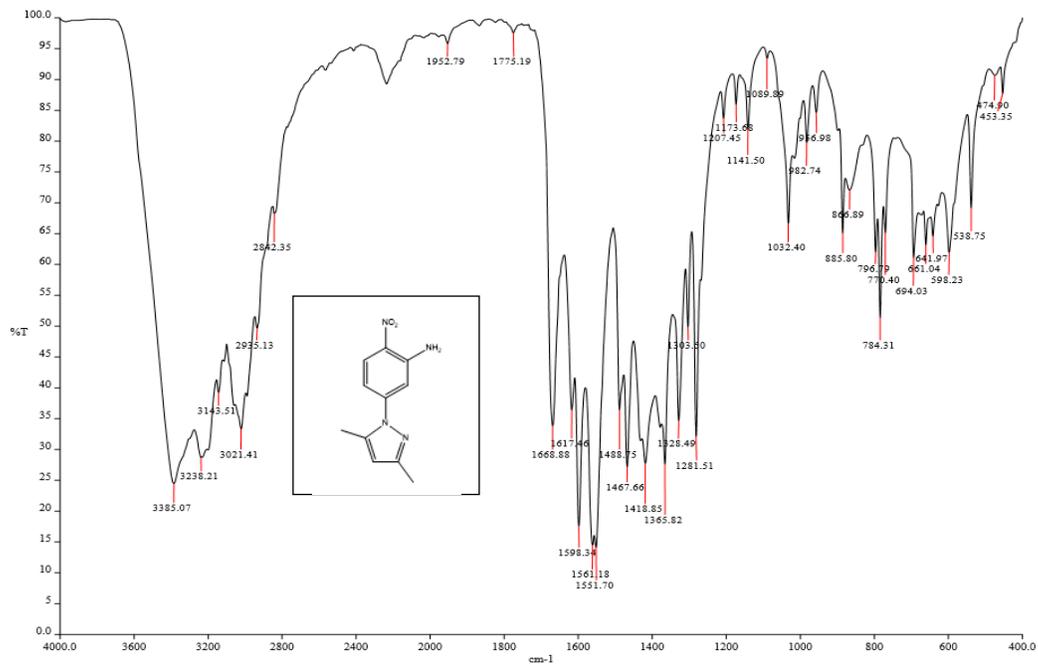
12.10. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamno)-1H-benzimidazol.



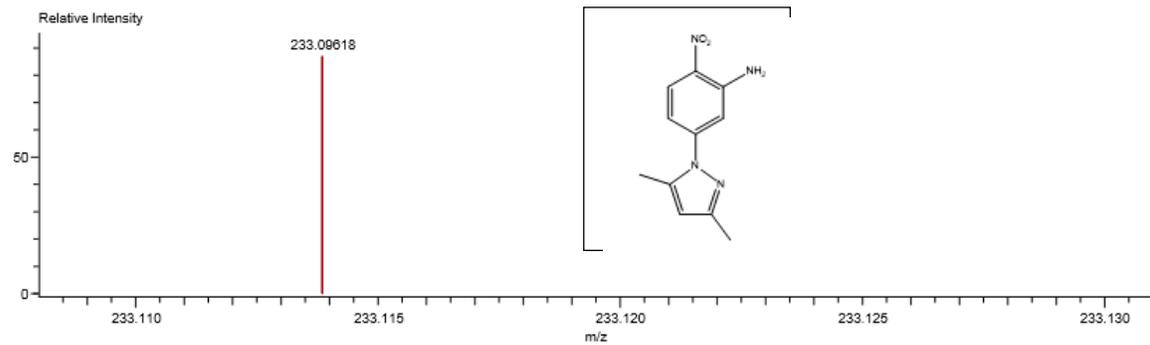
12.11. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, δ ppm $\text{DMSO-}d_6$), 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamno)-1H-benzimidazol.



12.12. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm $\text{DMSO-}d_6$), 5(6)-etanolamino-2-(fenil-4-dimetilamno)-1H-benzimidazol.

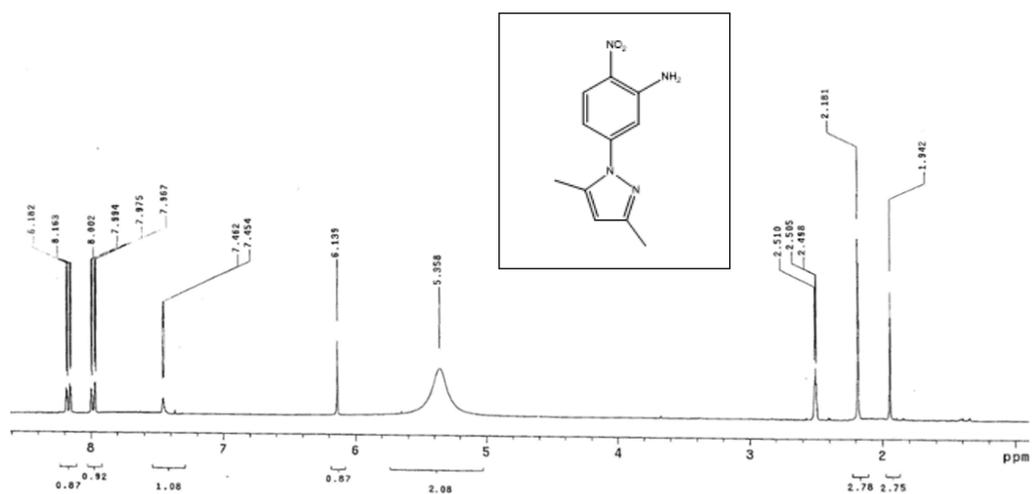


12.13. Espectro de infrarrojo, ATR, 5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-nitroanilina.

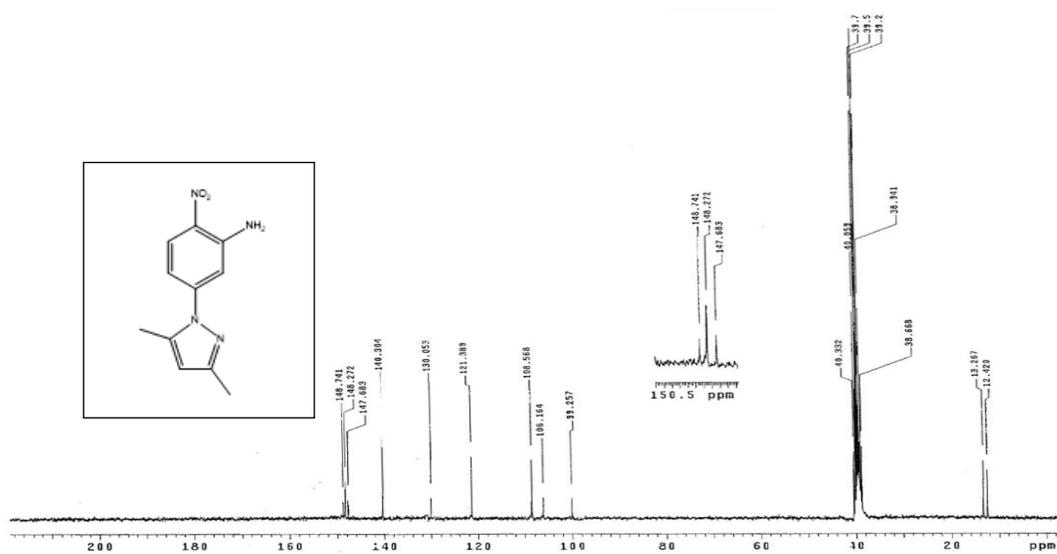


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
233.09618	536820.63	233.09603	-0.17	-0.64	¹² C ₁₁ ¹³ H ₁₃ ¹⁴ N ₂ O ₂	6.5

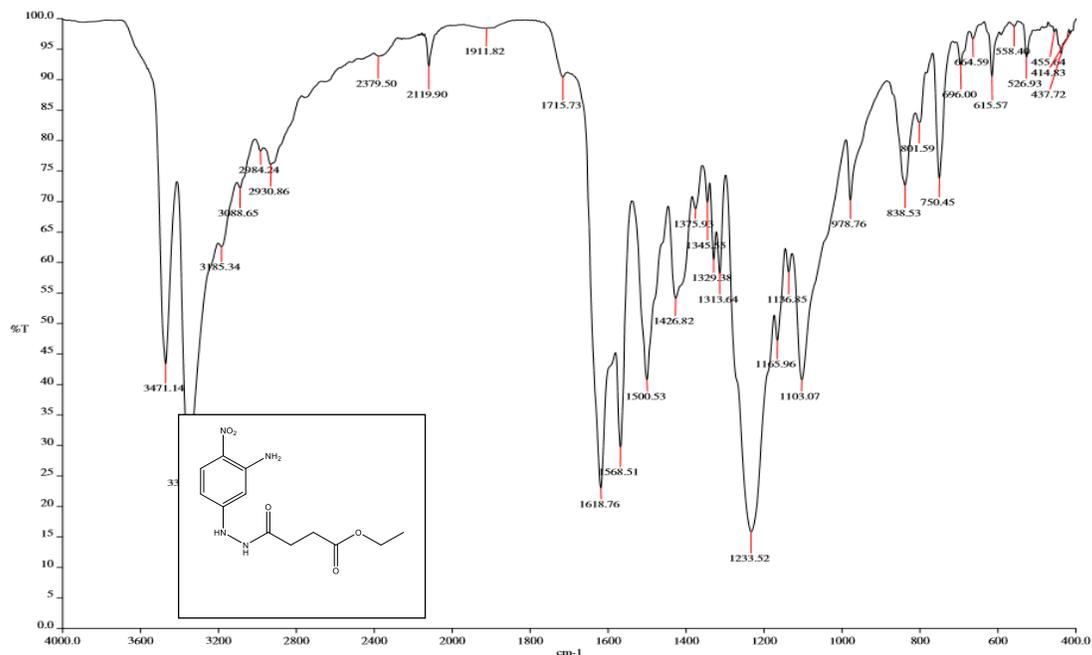
12.14. Espectro de masas, alta resolución, DART, 5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-nitroanilina.



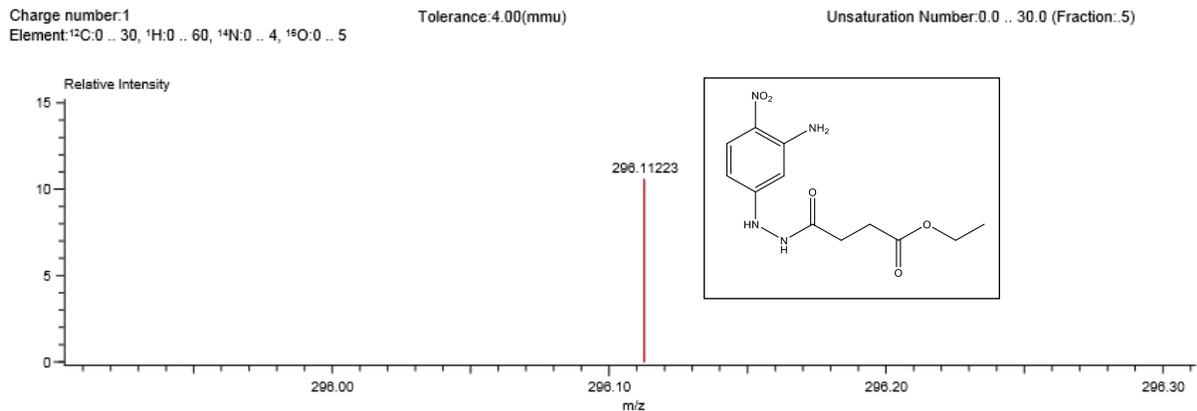
12.15. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-*d*₆), 5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-nitroanilina.



12.16. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-*d*₆), 5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-nitroanilina.

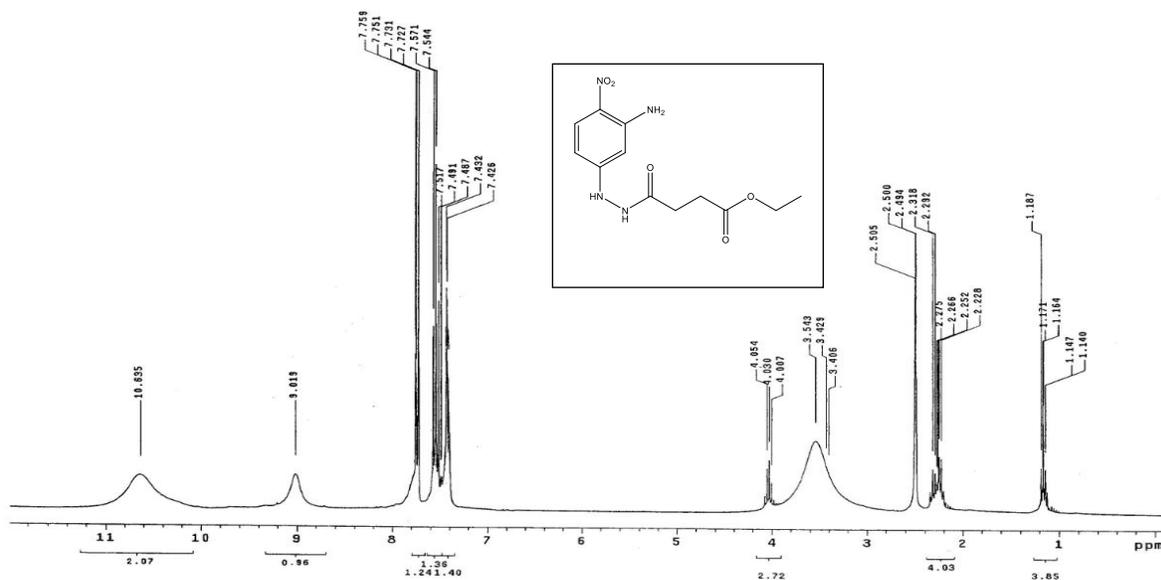


12.17. Espectro de infrarrojo, ATR, 4-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-4-oxobutanoato de etilo.

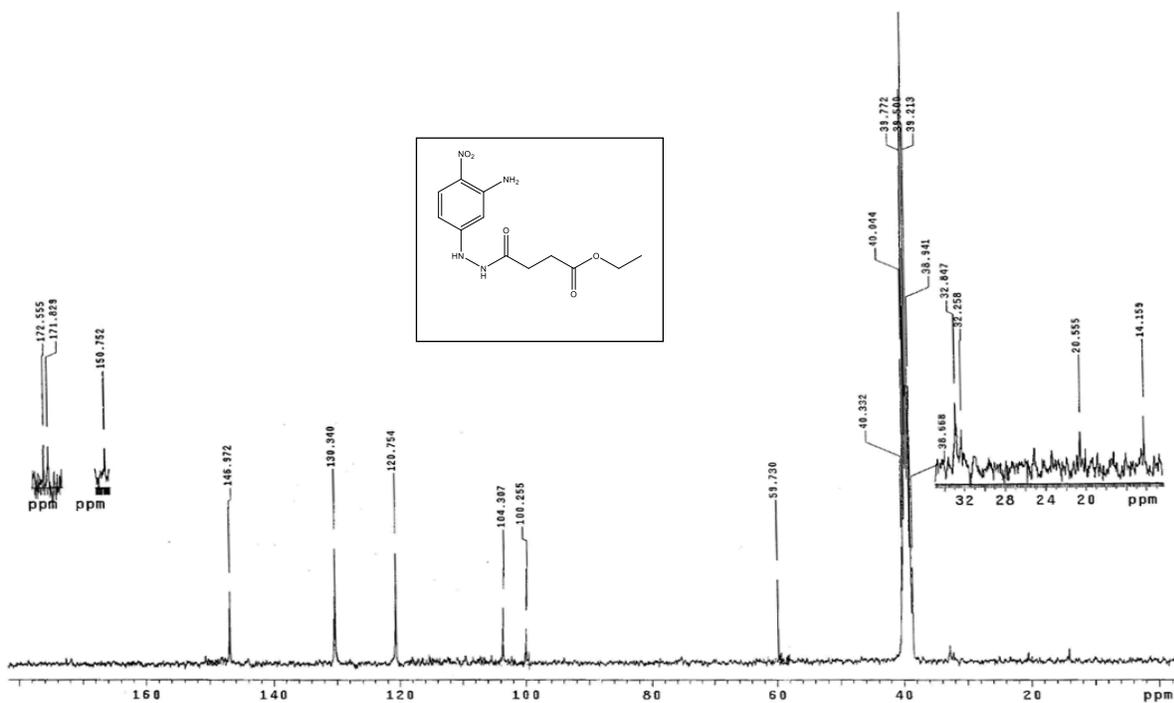


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
296.11223	116450.25	296.11207	-0.16	-0.54	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₅	6.5

12.18. Espectro de masas, alta resolución, DART, 4-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-4-oxobutanoato de etilo.



12.19. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-*d*₆), 4-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-4-oxobutanoato de etilo.



12.20. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-*d*₆), 4-(2-(3-amino-4-nitrofenil)hidrazinil)-4-oxobutanoato de etilo.